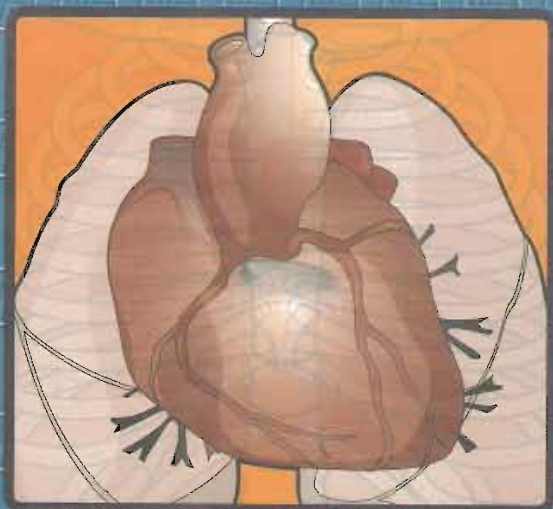


**5<sup>a</sup>**  
edición

Traducida de la 5ª edición en inglés



---

**Fisiopatología médica:  
introducción a la medicina clínica**

---

Stephen J. McPhee  
William F. Ganong

 **Manual Moderno<sup>®</sup>**

BPM  
616.07  
MAC  
2007  
c.1.

QUINTA EDICIÓN EN ESPAÑOL  
TRADUCIDA DE LA  
QUINTA EDICIÓN EN INGLÉS

---

# Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica

---

**Stephen J. McPhee, MD**

Professor of Medicine  
Division of General Internal Medicine  
Department of Medicine  
University of California, San Francisco

**William F. Ganong, MD**

Jack and DeLoris Lange Professor of Physiology Emeritus  
University of California, San Francisco

Traducción puesta al día según la 5a. edición en inglés por:  
Ana María Girón Rojas

Revisión técnica por:

**Dr. Guillermo Carvajal García**  
Médico Cirujano, UNAM  
Médico Familiar, IMSS/UNAM



Editor responsable:

**Dr. Martín Martínez Moreno**  
Editorial El Manual Moderno

 **Manual Moderno®**

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.  
Av. Sonora 208 - 201 Col. Hipódromo, C.P. 06100 México D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda  
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá DC

Nos interesa su opinión,  
comuníquese con nosotros:



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,  
Av Sonora núm. 206,  
Col. Hipódromo,  
Deleg. Cuauhtémoc,  
06100 México, D.F.



(52-55)52-65-11-62



(52-55)52-65-11-00



info@manualmoderno.com

## IMPORTANTE

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general en la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguro que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

### *Título original de la obra:*

Pathophysiology of Disease: An Introduction  
to Clinical Medicine, Fifth Edition

Copyright © 2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

Previous editions copyright © 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.,

and copyright © 1997, 1995 by Appleton & Lange.

ISBN 0-07-144159-X

Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica, 5a. edición

D.R. © 2007 por Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.

ISBN 970-729-245-8

Miembro de la Cámara Nacional

de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno de tarjetas perforadas o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiador, registrador, etcétera— sin permiso previo por escrito de la Editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission in writing from the Publisher.



**Manual Moderno®**

y el diseño de la portada son marcas registradas  
de Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.

Fisiopatología médica : una introducción a la medicina  
clínica / [ed.] Stephen J. McPhee, William F  
Ganong , tr. Ana María Girón Rojas. -- 5a ed. --  
México : Editorial El Manual Moderno, 2007.  
x, 754 p. : il. ; 28 cm.

Traducción de: Pathophysiology of disease : an  
introduction to clinical medicine.

ISBN 970-729-245-8

1. Fisiología patológica. 2. Patología médica I. McPhee,  
Stephen J., ed. II. Ganong, William F., ed. III. Girón  
Rojas, Ana María, tr

616.07 FIS m. 2007

Biblioteca Nacional de México

Para mayor información sobre:

- Catálogo de producto
- Novedades
- Distribuciones y más

[www.manualmoderno.com](http://www.manualmoderno.com)

Director editorial:  
Dr. Alfredo R. Boyd Filós

Editora asociada:  
Lic. Karina Rendón López

Diseño de imagen de portada:  
D.G. Jorge Muñoz Manzo

---

# Autores

---

Eva M. Aagaard, MD

Assistant Clinical Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, University of California, San Francisco, California.

aagaard@itsa.ucsf.edu

Capítulo 25. Estudios de casos (*preguntas y respuestas*)

Gregory Barsh, MD, PhD

Professor of Pediatrics and Genetics; Associate Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford, California.

gbarsh@cmgm.stanford.edu

Capítulo 2. Enfermedad genética

Douglas C. Bauer, MD

Associate Professor of Medicine, Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, California.

dbauer@psg.ucsf.edu

Capítulo 20. Enfermedad tiroidea

Karen C. Bloch, MD, MPH

Assistant Professor, Infectious Diseases and Preventive Medicine, Vanderbilt University School of Medicine; St. Thomas Hospital of Infectious Diseases, Nashville, Tennessee.

Kbloch@stthomas.org

Capítulo 4. Enfermedades infecciosas

Nigel W Bunnet, PhD

Professor, Department of Surgery, University of California, San Francisco, California.

Ngelb@itsa.ucsf.edu

Capítulo 13. Gastrointestinal Disease

J. Ben Davoren, MD, PhD

Associate Clinical Professor of Medicine and Director, Clinical Informatics, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, San Francisco California.

Ben.davoren@med.va.gov

Capítulo 6. Trastornos hemáticos

Tobias Else, MD

Departments of Internal Medicine and Endocrinology and Metabolism, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

telse@umich.edu

Capítulo 19.

Jonathan D. Fuchs, MD, MPH

Clinical Instructor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; Director, Vaccine Studies, HIV Research Section, San Francisco Department of Public Health, San Francisco, California.

jonathan.fuchs@sfdph.org

Capítulo 25. Estudio de casos (*preguntas y respuestas*)

Janet L. Funk, MD

Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Medicine, University of Arizona, Tucson, Arizona.

jfunk@u.arizona.edu

Capítulo 18. Trastornos del páncreas endocrino

William F. Ganong, MD

Jack and DeLoris Lange Professor of Physiology Emeritus, University of California, San Francisco, California.

wfganong@aol.com

Capítulo 1. Introducción; Trastornos cardiovasculares: enfermedad vascular

Allan C. Gelber, MD, MPH, PhD

Associate Professor of Medicine, Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

agelber@jhmi.edu

Capítulo 24.

Gary D. Hammer, MD, PhD

Assistant Professor, Internal Medicine and Physiology, Endocrinology and Metabolism, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan.

ghammer@umich.edu

Capítulo 19.

**Joachim H. Ix, MD**

Fellow, Division of Nephrology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California.

Joachim.Ix@med.va.gov  
Capítulo 16.

**Jeffrey L. Kishiyama, MD**

Assistant Clinical Professor of Medicine, Division of Allergy/Immunology, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California.

Jkish@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 3. *Trastornos del sistema inmunitario*

**Fred M. Kusumoto, MD**

Director of Electrophysiology and Pacing, Senior Associate Consultant, Division of Cardiovascular Disease, Department of Medicine, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida.

Kusumoto.Fred@mayo.edu  
Capítulo 10. *Trastornos cardiovasculares: enfermedad vascular*

**Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD**

Professor of Physiology and Medicine, University of California, San Francisco, California

vrl@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 13. *Enfermedades gastrointestinales; Capítulo 14. Enfermedad hepática; Capítulo 16. Enfermedad renal; Capítulo 19. Trastornos del hipotálamo y de la hipófisis; Capítulo 22. Trastornos del aparato reproductor femenino*

**Timothy H. McCalmont, MD**

Associate Clinical Professor of Pathology and Dermatology; University of California, San Francisco; Co-Director, UCSF Dermatopathology Service, University of California, San Francisco, California; Mount Zion Hospital, San Francisco, California.

Mccalmo@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 8. *Enfermedades cutáneas*

**Stephen J. McPhee, MD**

Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco, California.

smcphee@medicine.ucsf.edu  
Capítulo 12. *Trastornos de la médula suprarrenal; Capítulo 15. Trastornos del páncreas exocrino; Capítulo 20. Enfermedad tiroidea; Capítulo 21. Trastornos de la corteza suprarrenal; Capítulo 23. Trastornos del aparato reproductor masculino*

**Robert O. Messing, MD**

Professor of Neurology, University of California, San Francisco, California; Associate Director, Ernest Gallo Clinical and Research Center, Emeryville, California

romes@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 7. *Trastornos del sistema nervioso*

**Mark M. Moasser, MD**

Associate Clinical Professor of Medicine, UCSF Comprehensive Cancer center, University of California, San Francisco, California.

mmoasser@medicine.ucsf.edu  
Capítulo 5. *Neoplasia*

**Tung T. Nguyen, MD**

Associate Clinical Professor of Medicine, Division of General Internal Medicine, University of California, San Francisco, California.

tung@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 14.

**Thomas J. Prendergast, MD**

Associate Professor of Medicine and Anesthesiology, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire

thomas.j.prendergas@hitchcock.org  
Capítulo 9. *Enfermedad pulmonar*

**Karen J. Purcell, MD, PhD**

Department of Reproductive Endocrinology and infertility, University of California, San Francisco, California.

cipurcell@pol.net  
Capítulo 22.

**Antony Rosen, MB, ChB, BSc(Hons)**

Professor of Medicine; Co-Director, Division of Rheumatology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland

Arosen@jhmi.edu  
Capítulo 24. *Enfermedades reumáticas inflamatorias*

**Stephen J. Ruoss, MD**

Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University Medical Center, Stanford, California.

ruoss@stanford.edu  
Capítulo 9. *Enfermedad pulmonar*

**Deborah E. Sellmeyer, MD**

Assistant Professor of Medicine in Residence, University of California, San Francisco, California.

DSellmeyer@psg.ucsf.edu  
Capítulo 17.

**Dolores M. Shoback, MD**

Staff Physician, San Francisco Department of Veterans Affairs Medical Center; Professor of Medicine, University of California, San Francisco, California.

dolores@itsa.ucsf.edu  
Capítulo 17. *Trastornos de las paratiroides y del metabolismo del calcio*

**Robert N. Taylor, MD, PhD**

Professor, Obstetrics and Gynecology, University of California, San Francisco, California.

taylorr@obgyn.ucsf.edu  
Capítulo 22.

---

---

# Contenido

---

Autores .....	V
Prefacio .....	IX
Capítulo 1. Introducción .....	1
	<i>William F. Ganong, MD</i>
Capítulo 2. Enfermedades genéticas .....	3
	<i>Gregory Barsh, MD, PhD</i>
Capítulo 3. Trastornos del sistema inmunitario.....	31
	<i>Jeffrey L. Kishiyama, MD</i>
Capítulo 4. Enfermedades infecciosas .....	57
	<i>Karen C. Bloch, MD, MPH</i>
Capítulo 5. Neoplasia .....	87
	<i>Mark M. Moasser, MD</i>
Capítulo 6. Trastornos hemáticos .....	113
	<i>J. Ben Davoren, MD, PhD</i>
Capítulo 7. Trastornos del sistema nervioso .....	143
	<i>Robert O. Messing, MD</i>
Capítulo 8. Enfermedades cutáneas .....	189
	<i>Timothy H. McCalmont, MD</i>
Capítulo 9. Enfermedad pulmonar .....	217
	<i>Thomas J. Prendergast, MD y Stephen J. Rouss, MD</i>
Capítulo 10. Trastornos cardiovasculares: enfermedades cardíacas .....	257
	<i>Fred M. Kusumoto, MD</i>
Capítulo 11. Trastornos cardiovasculares: enfermedad vascular .....	297
	<i>William F. Ganong, MD</i>
Capítulo 12. Trastornos de la médula suprarrenal .....	325
	<i>Stephen J. McPhee, MD</i>
Capítulo 13. Enfermedad gastrointestinal .....	337
	<i>Nigel W. Bunnett, PhD y Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD</i>

---

# Prefacio

---

Una de las metas del Dr. Jack Lange durante el ocaso de su vida fue añadir un texto de Fisiopatología a la serie Lange que contiene libros básicos y clínicos únicos, que ha tenido un gran impacto en la educación de las ciencias de la salud alrededor del mundo. Este libro es el resultado de su esfuerzo y, hasta su muerte en 1999, el Dr. Lange fue uno de sus editores. El objetivo de este libro se delinea en su capítulo introductorio (Capítulo 1): familiarizar a los estudiantes con la medicina clínica a través de la exposición de las bases fisiológicas de los síntomas y signos de varias enfermedades frecuentes.

Este libro ha sido útil como libro de texto en cursos de propedéutica médica en escuelas de medicina y es muy popular en escuelas de enfermería y en programas relacionados con la salud. Será valioso para los alumnos durante los primeros años de su carrera, pues resalta la importancia clínica de sus cursos de ciencias básicas. También será de utilidad para estudiantes que cursen sus rotaciones por medicina interna y cirugía, así como para médicos adscritos como un resumen actualizado de la fisiología trascendente y como una fuente de referencias clave. Los practicantes, tanto de medicina interna como de atención de primer contacto, lo encontrarán útil como libro de repaso, diseñado para actualizar sus conocimientos de los mecanismos intrínsecos de las enfermedades. Las enfermeras y otros practicantes de las ciencias de la salud encontrarán que su formato conciso y su amplia visión facilitan la comprensión de las entidades patológicas básicas.

La Fisiopatología Médica se ha traducido ya al español, italiano, chino y japonés, en tanto que las traducciones al griego y al turco están en preparación. También está disponible junto con otros libros Lange en la red, en *Accessmedicine.com.*, una versión en línea de los libros médicos desarrollados por McGraw-Hill.

En la preparación de esta quinta edición, los editores y autores revisaron todo el libro. Ha habido muchas revisiones cuyo propósito fue mejorar, aclarar, eliminar errores menores y actualizar la información. Las referencias también se actualizaron, haciendo énfasis en valiosas revisiones. Los "controles", recopilaciones de preguntas de revisión, continúan apareciendo a lo largo de todos los capítulos. Cada capítulo termina con una recopilación de casos clínicos. Esto ofrece a los estudiantes una oportunidad para probar su entendimiento de la fisiopatología de cada entidad clínica que se discute y aplicar su conocimiento a cada situación clínica. En el capítulo 25 aparecen los análisis detallados de los casos.

Con la publicación de esta quinta edición los editores quieren expresar su agradecimiento a los colaboradores, así como a los estudiantes y colegas que brindaron sus valiosos comentarios y críticas. También agradecemos a Mary McCoy su excelente trabajo de edición.

*Stephen J. McPhee, MD*  
*William F. Ganong, MD*  
San Francisco, California, EUA  
Noviembre del 2005

# Introducción

William F. Ganong, MD

Un hombre no puede ser un cirujano competente sin el conocimiento total de la anatomía y fisiología humanas, y el médico sin los tropezones en la fisiología y en la química a lo largo, de una manera sin objetivo, sin ser capaz nunca de conseguir alguna concepción precisa de la enfermedad, practicando una clase de farmacia de juguete, golpeando primero a la enfermedad y de nuevo al paciente, sin saber el mismo a cuál.

*Sir William Osler (1849-1919)*

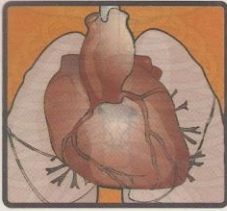
Osler expresa particularmente bien la relación entre las ciencias básicas y la medicina clínica en el aforismo antes mencionado. En verdad, desde el tiempo de la Edad media, los médicos sabios y algunos otros, preocupados con los enfermos y sus cuidados se dieron cuenta de que la enfermedad es un sentido real la fisiología anómala.

Algo (p. ej., una mutación en un gen o una invasión por un microorganismo bacteriano) desencadena la enfermedad y el organismo reacciona con respuestas moleculares, celulares y sistémicas, que son los signos y síntomas de la enfermedad. Por tanto, con el conocimiento de la estructura y función normales, se posee la capacidad de comprender la enfermedad y diseñar un tratamiento racional. Además, por supuesto, la relación entre la fisiología y la en-

fermedad es un camino de dos vías. Las enfermedades a menudo son "experimentos de la naturaleza" que descubren mecanismos fisiológicos previamente desconocidos o pasados por alto, y su investigación en individuos normales da lugar a avances fundamentales en el conocimiento biomédico. Por tanto, es importante que los estudiantes comprendan la estructura y función normales y apliquen este conocimiento a la enfermedad.

El objetivo de este libro es proporcionar a los estudiantes una introducción a la medicina clínica y una perspectiva con respecto a una enfermedad. Los autores proporcionaron una revisión breve de las estructuras y función relevantes de cada sistema orgánico en el cuerpo, seguida por un análisis de los signos y síntomas de algunas enfermedades comunes relacionadas con el sistema en cuestión. También se revisan varios temas que no corresponden estrictamente a sistemas (p. ej., neoplasias y enfermedades infecciosas) para lo cual se utiliza el mismo método. En términos generales, el diagnóstico y tratamiento se dejan para un proceso posterior, en otros cursos más detallados. En el presente libro no se intenta realizar revisiones completas o exhaustivas. El objetivo es introducir a los estudiantes al estudio de la enfermedad como manifestaciones de trastornos en la función, así como iniciarlos al conocimiento de las bases fisiológicas de la enfermedad.





## Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica

McPhee/Ganong

**Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica, 5ª edición,** es una obra que estudia las 100 enfermedades que se presentan con más frecuencia en la práctica médica. En cada capítulo; primero se describe la función normal del órgano o sistema de órganos que se estudia; después se explica la patología y fisiopatología en las que se incluye el papel que juegan la genética, inmunología e infecciones en la patogénesis. Por último, una vez vistos los mecanismos fisiopatológicos, se describen los síntomas y signos de las enfermedades así como el tratamiento más efectivo. Las principales características de esta obra son:

- Está organizada por órganos y sistemas.
- Presenta 89 casos clínicos con preguntas y un capítulo con las respuestas.
- Ofrece preguntas de autoevaluación y repaso en cada capítulo.
- Cuenta con más de 500 cuadros y figuras.

Se incluyeron nuevas secciones en los capítulos de Enfermedades genéticas, Trastornos de la corteza suprarrenal y Enfermedades reumáticas inflamatorias.



### **Títulos afines:**

- **Síntomas y signos cardinales de las enfermedades, 4ª ed.;** Jinich/Lifshitz/Suárez
- **Fisiología médica;** Drucker
- **Diagnóstico clínico y tratamiento en la práctica médica;** Narro/Rivero/López
- **Imagenología 2ª ed.;** Ríos/Saldivar
- **Epidemiología. Enfermedades transmisibles y crónico-degenerativas, 2ª ed.;** López
- **Manual de pruebas diagnósticas, 4ª. ed.;** Nicol/McPhee/Pignone
- **Manejo integral de la vía aérea;** Valencia
- **Geriatría;** D'hyver/Gutiérrez

ISBN 970-729-245-8



9 789707 292451

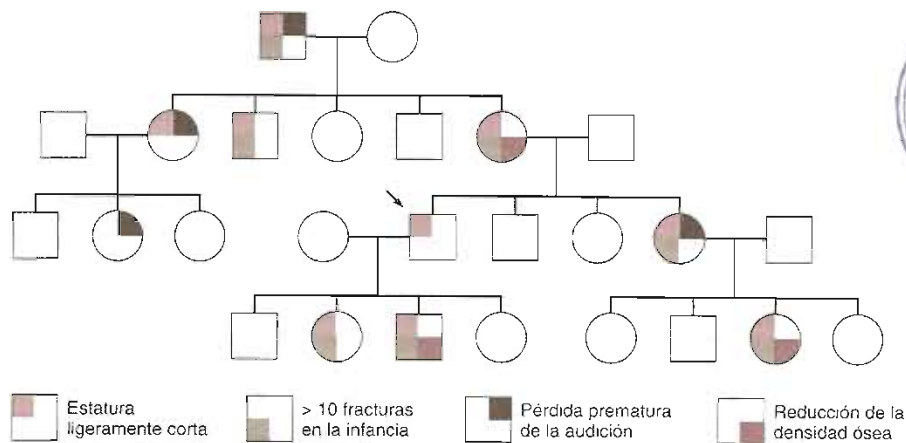
Cuadro 2-1. Glosario de términos y palabras clave

Término	Definición
Acrocéntrico	Pertenece a la localización terminal del centrómero en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, los cuales contienen el llamado DNA satélite en sus brazos cortos que codifica para los genes del RNA ribosómico
Acumulación de sustrato	Mecanismo patógeno en el cual la deficiencia de una enzima específica origina una enfermedad debido a que el sustrato de tal enzima se acumula en el tejido o la sangre
Adecuación	Probabilidad de que una persona portadora de un alelo mutante particular tenga descendencia que también lleve el alelo
Amórfico	Se refiere a una mutación que provoca pérdida completa de la función
Aneuploidia	Término general utilizado para denotar cualquier complemento cromosómico alterado
Anticipación genética	Fenómeno clínico que tiene lugar cuando el fenotipo observado en las personas portadoras de un gen deletéreo se presenta con más severidad en las generaciones sucesivas. Las explicaciones posibles incluyen desviación de la indagación o un mecanismo mutacional de múltiples etapas, como la expansión de repeticiones de tripletes
Antimórfico	Se refiere a una mutación que, cuando se presenta en la variante heterocigota opuesta a un alelo no mutante, produce un fenotipo similar a la homocigocidad para los alelos con pérdida de función
Autosómico	Se localiza en los cromosomas 1 a 22, en lugar de X o Y
Células germinales primordiales	Grupo de células separadas en las primeras etapas del desarrollo; origina los gametos
Compensación de dosis	Mecanismo por el cual se equilibra la diferencia de la dosis génica entre dos células; en el caso de las células XX, la disminución en la expresión de uno de los dos cromosomas X produce una concentración del producto génico similar a la de una célula XY
Deficiencia de producto terminal	Mecanismo patológico en el cual la ausencia o disminución en el producto de una reacción enzimática particular origina la enfermedad
Dictioteno	Final de la profase durante la meiosis I femenina en la cual se detienen los oocitos antes de la ovulación
Dominante	Patrón de herencia o mecanismo de acción génica, en el cual pueden observarse los efectos de un alelo variante en presencia de un alelo no mutante
Dominante negativo	Un tipo de mecanismo fisiopatológico que ocurre cuando el alelo mutante interfiere con la función normal del producto genético no mutante
Dosis génica	Principio en el que la cantidad de producto expresado por un gen particular es proporcional a la cantidad de copias del gen por cada célula
Desequilibrio de ligamiento	Situación que acontece cuando ciertas combinaciones de alelos estrechamente vinculados se presentan en una población en frecuencias no pronosticadas por las frecuencias de dichos alelos individuales
Efecto de fundador	Una de las posibles explicaciones de una inesperada frecuencia alta de un gen deletéreo en una población. Si la población se fundó por un pequeño grupo ancestral, pudo tener, por casualidad, una gran cantidad de portadores del gen deletéreo
Epigenético	Efecto fenotípico que no depende del genotipo. La metilación del DNA que tiene lugar durante la gametogénesis puede afectar la expresión génica en las células cigóticas, pero el patrón de metilación también puede revertirse en generaciones subsecuentes y, por tanto, no se afecta el genotipo
Expresividad	Grado en el que un genotipo mutante afecta al fenotipo. Medición cuantitativa de un estado patológico que puede variar desde leve a grave, pero nunca está completamente ausente
Gameto	Óvulo o espermatozoide que representa una potencial contribución reproductiva para la siguiente generación. Los gametos sufren meiosis y también contienen 50% de la cantidad normal de cromosomas presentes en las células cigóticas
Haplotipo	Conjunto de alelos estrechamente ligados difíciles de separar mediante recombinación. Con frecuencia se refiere a modificaciones en la secuencia del DNA, como los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción
Hemicigoto	Se refiere a la presencia de un solo alelo en el <i>locus</i> , ya sea porque el otro alelo sufrió delección o porque normalmente no estaba presente, por ejemplo, los genes ligados al cromosoma X en varones
Heterocigoto	Tiene dos alelos que son diferentes en el mismo <i>locus</i>
Heterocromatina	Una de las dos formas del material cromosómico (la otra es la eucromatina) en la que el DNA cromosómico se enlaza a las proteínas y se condensa. La heterocromatina está altamente condensada y, por lo general, no contiene genes que se transcriban de manera activa
Heterogeneidad alélica	Estado en el cual múltiples alelos en un solo <i>locus</i> pueden producir uno o más fenotipos de una enfermedad

Cuadro 2-1. Glosario de términos y palabras clave (continuación)

Término	Definición
Heterogeneidad de <i>locus</i>	Una situación en la cual las mutaciones de diferentes genes producen fenotipos similares o idénticos. También se conoce como heterogeneidad genética
Heterogeneidad fenotípica	Situación que se presenta cuando las mutaciones de un solo gen producen múltiples fenotipos diferentes
Heteroplasma	Mezcla de moléculas de mtDNA mutante y no mutante en una sola célula
Hipermórfico	Mutación con efecto similar al de un incremento en la cantidad de copias del gen normal por cada célula
Hipomórfico	Mutación que disminuye, pero no elimina, la actividad de un producto génico particular
Homocigotos	Tiene dos alelos que son del mismo tipo en el mismo <i>locus</i>
Impronta	Su aplicación más frecuente corresponde al proceso por el cual la expresión de un gen depende de que se transmita a través del gameto femenino o masculino
Islote CpG	Segmento del DNA que contiene una densidad relativamente grande de dinucleótidos 5'-CG-3'. Tales segmentos con frecuencia no están metilados y se localizan cerca de los genes de expresión ubicua
Mendeliano	Una forma de herencia que sigue las leyes de Mendel; es decir, autosómica dominante, autosómica recesiva, dominante ligada al cromosoma X o recesiva ligada a dicho cromosoma
Monosomía	Disminución de 2 a 1 en el número de copias de un segmento cromosómico o cromosoma particulares en las células cigóticas
Mosaicismo	Situación en la que una modificación genética se presenta en algunas (no en todas) células de una persona. En el mosaicismo de la línea germinal o gonádico, la modificación se presenta en las células germinales, pero no en las somáticas. En el mosaicismo somático la modificación genética se presenta en algunas, no en todas, las células somáticas (y por lo general está ausente en las células germinales)
Neomórfico	Mutación que da una nueva función a su propio producto génico y, como consecuencia, origina un fenotipo diferente al de una modificación en la dosis génica
No disyunción	La falla de dos cromosomas homólogos para separarse en la metafase de la meiosis I; o la falla de dos cromátides hermanas para separarse en la metafase de la meiosis II o en la mitosis
Penetrancia	En un individuo único de genotipo variante, la penetrancia es un fenómeno cualitativo de todo o nada con respecto a si están presentes o no criterios fenotípicos definidos. En la población, la penetrancia reducida se refiere a la probabilidad de que un individuo de genotipo variante no pueda reconocerse de acuerdo con los mismos criterios fenotípicos
Poscigótico	Se refiere a un evento mutacional que acontece después de la fecundación, y el cual suele originar un mosaicismo
Premutación	Cambio genético que por sí mismo no origina un fenotipo, pero tiene gran probabilidad de desarrollar una segunda modificación, una mutación completa que produce el fenotipo
Recesivo	Patrón de herencia o mecanismo de acción génica en el que un alelo mutante particular origina un fenotipo sólo en ausencia de un alelo no mutante. Por tanto, en los padecimientos autosómicos el fenotipo variante o patológico se manifiesta cuando hay dos copias del alelo mutante. En los padecimientos ligados a X, el fenotipo variante o patológico se manifiesta en las células, tejidos o personas en las cuales el alelo no mutante está inactivado (una mujer heterocigota) o ausente (un varón hemocigoto)
RFLP	Polimorfismo de longitud del fragmento de restricción, un tipo de variación alélica basada en el DNA en la que los alelos diferentes de un mismo <i>locus</i> se reconocen y siguen a través de la descendencia según el tamaño de un fragmento de restricción. El <i>locus</i> se define por el segmento del DNA que origina el fragmento de restricción; los diferentes alelos por lo general (no siempre) se producen a partir de un solo cambio en la secuencia del DNA, que crea o desaparece un sitio de corte enzimático
Repetición de triplete	Secuencia de tres nucleótidos que se repite muchas veces seguidas, es decir, (XYZ) <sub>n</sub> . Las modificaciones en la longitud de tan sencillos tipos de repeticiones (también dinucleótidas y tetranucleótidas) acontecen más que la mayor parte de las otras clases de mutaciones; sin embargo, estas modificaciones son la base molecular de varios trastornos hereditarios
Sesgo de comprobación	Problema originado cuando las personas o familias en un estudio genético no representan a la población general debido a la manera en que se identifican
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido, el tipo más común de variación genética. Hay casi 1 000 000 de SNP en el genoma humano. La mayor parte no afectan la estructura proteínica, pero pueden servir como marcadores de importancia para establecer el efecto de la variación genética sobre enfermedades comunes y complejas, y trastornos como cardiopatías, hipertensión, diabetes y obesidad
Translocación robertsoniana	Tipo de translocación en el cual dos cromosomas acrocéntricos se funden entre sí con un centrómero funcional. Un portador de translocación robertsoniana con 45 cromosomas tiene una cantidad normal de material cromosómico y se dice que es euploide
Trisomía	Situación anormal en la que hay tres copias, en lugar de dos, por cada célula de un segmento cromosómico o de un cromosoma
Ventaja heterocigota	Explicación de una alta frecuencia inesperada de una mutación heredada de manera recesiva en una población particular. Se propone que durante la evolución reciente los portadores (es decir, los heterocigotos) han tenido más oportunidad que las personas homocigotas no mutantes





**Figura 2-1.** Penetrancia y expresividad en la osteogénesis imperfecta tipo I. En este árbol genealógico esquemático del padecimiento autosómico recesivo de la osteogénesis imperfecta tipo I, casi todas las personas afectadas tienen características fenotípicas diferentes, las cuales varían en intensidad (expresividad variable). Como se demuestra, la osteogénesis imperfecta tipo I es completamente penetrante, ya que todas las personas que transmiten la mutación están fenotípicamente afectadas en algún grado. Sin embargo, si se considera que la estatura corta en la persona señalada con la flecha es una variante normal, el padecimiento podría considerarse como no penetrante en dicha persona. Por tanto, en este ejemplo los juicios sobre la penetrancia o la no penetrancia dependen de los criterios para considerar una estatura normal o anormal.

Si bien es posible observar un gen mutado en muchas personas, sus fenotipos pueden incluso ser diferentes. Por ejemplo, las escleróticas azules y la estatura baja pueden ser las únicas manifestaciones de la osteogénesis imperfecta tipo I en una persona en particular, en tanto que un hermano con una mutación idéntica puede estar confinado a una silla de ruedas como resultado de fracturas y deformidades múltiples. La mutación es penetrante en ambos individuos, pero el efecto varía, en un fenómeno conocido como expresión variable. Tanto la penetrancia disminuida como la expresividad variable se presentan en sujetos interrelacionados que portan exactamente el mismo alelo mutado; por tanto, las diferencias fenotípicas entre estas personas deben tener su origen en los efectos de otros genes “modificadores”, de las interacciones ambientales o del azar.

## MECANISMOS DE MUTACIÓN Y PATRONES DE HERENCIA

Las mutaciones pueden caracterizarse por su naturaleza molecular –pérdida, inserción o sustitución de nucleótido– o por sus efectos en el producto génico, es decir, sin efecto (neutral); pérdida completa de la función (mutación amórfica); pérdida parcial de la función (mutación hipomórfica); ganancia de la función (mutación hiper-mórfica), o adquisición de una nueva propiedad (mutación neomórfica). Los genetistas que estudian organismos experimentales casi siempre utilizan delecciones específicas para asegurar que un alelo mutado produzca una pérdida de función, pero los genetistas humanos se apoyan en estudios bioquímicos o de cultivos celulares. Es probable que las mutaciones amórficas e hi-

pomórficas sean el tipo de mutación más frecuente en la enfermedad genética humana, toda vez que existen muchas vías para interferir con la función de una proteína.

En el caso de los genes autosómicos, la diferencia fundamental entre la herencia dominante y la recesiva consiste en que con la primera la enfermedad o rasgo bajo medición se hace evidente cuando hay una copia del alelo mutado y una del alelo normal; en la herencia recesiva, para que se hagan evidentes el estado o rasgo patológico deben presentarse dos copias del alelo mutado. No obstante, para los genes que se encuentran en el cromosoma X, la situación es ligeramente diferente, porque las mujeres tienen dos cromosomas X y los varones sólo uno. La herencia dominante ligada al cromosoma X ocurre cuando una copia del gen mutado causa el fenotipo de la enfermedad (en varones y mujeres); la herencia recesiva ligada al cromosoma X ocurre cuando las dos copias de un gen mutante causan el fenotipo de la enfermedad (en mujeres). Sin embargo, ya que la mayor parte de las mutaciones son amórficas o hipomórficas, en los varones una copia del alelo mutante ligado a X no está “equilibrada” con un alelo no mutante, como podría ser el caso en las mujeres; por tanto, en la herencia recesiva ligada al cromosoma X, una copia del alelo mutante es suficiente para producir el fenotipo de la enfermedad en varones, una situación conocida como **hemicigosidad**.

## Herencia recesiva y mutaciones con pérdida de función

Tal como se mencionó antes, la mayor parte de las mutaciones recesivas se deben a una pérdida de función del producto génico, lo cual puede darse mediante diversas causas, entre las cuales se incluyen las **insuficiencias de la**



transcripción o de la traducción del gen, así como la insuficiencia del producto génico traducido para funcionar de manera correcta. Hay dos principios generales que deben recordarse cuando se consideren las mutaciones de pérdida de función. Primero, como la expresión a partir del alelo no mutante no cambia (es decir, no existe compensación de dosis), en un portador heterocigoto de un alelo con pérdida de función la expresión génica disminuye a 50% de la normal. Segundo, en la mayor parte de las vías bioquímicas una reducción de 50% en la concentración de la enzima no es suficiente para producir un estado patológico; por tanto, casi todas las enfermedades debidas a insuficiencias enzimáticas como la fenilcetonuria (cuadro 2-2) se heredan de modo recesivo.

### Herencia dominante y mutaciones con pérdida de función

Si 50% de un producto particular no basta para que la célula o tejido funcionen con normalidad, entonces la mutación de pérdida de función en tal gen producirá un fenotipo heredado de manera dominante. Tales mutaciones ocurren con frecuencia en las proteínas estructurales; un ejemplo es la osteogénesis imperfecta tipo I, que se trata en detalle más adelante. Los fenotipos heredados de manera más dominante son en realidad semidominantes, lo que significa que un individuo portador de dos copias del alelo mutante es afectado con mayor gravedad que alguien que porta un mutante y una copia normal.

**Cuadro 2-2. Fenotipo, mecanismo genético y frecuencia de ciertos trastornos genéticos**

Trastornos	Fenotipo	Mecanismos genéticos	Frecuencia
Síndrome de Down	Retraso mental y retardo del crecimiento, características dismórficas, anomalías de órganos internos	Desequilibrio cromosómico producido por trisomía 21	≈ 1:800; aumento de riesgo conforme se incrementa la edad de la madre
Retraso mental asociado a X frágil	Retraso mental, características faciales específicas, testículos grandes	Asociado con X; la expansión progresiva del DNA inestable produce insuficiencia para expresar el gen que codifica la proteína de unión al RNA	≈ 1:1 500 varones; puede manifestarse en mujeres; mecanismo de múltiples etapas
Anemia de células falciformes	Crisis dolorosas recurrentes, aumento de la susceptibilidad a las infecciones	Autosómica recesiva; producida por una sola mutación de sentido equivocado en la β globina	≈ 1:400 afroamericanos
Fibrosis quística	Infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática exocrina, infertilidad	Autosómica recesiva; producida por múltiples mutaciones de pérdida de función en un canal de cloro	≈ 1:2 000 caucásicos; muy rara en individuos asiáticos
Neuropatía óptica hereditaria de Leber	Ceguera aguda o subaguda, miopía o neurodegeneración ocasionales	Mutación de la cadena de transporte de electrones codificada por mtDNA	≈ 1:50 000 a 1:10 000
Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas	Convulsiones periódicas que no pueden ser controladas, debilidad muscular	Mutación del tRNA mitocondrial en mtDNA	≈ 1:100 000 a 1:50 000
Neurofibromatosis	Múltiples manchas tipo café con leche, neurofibromas, aumento de la susceptibilidad a los tumores	Autosómica dominante; causada por múltiples mutaciones de pérdida de función en una molécula de señalamiento	≈ 1:3 000; cerca de 50% son mutaciones nuevas
Distrofia muscular de Duchenne	Debilidad y degeneración musculares	Recesiva asociada a X; originada por múltiples mutaciones de pérdida de función en una proteína muscular	≈ 1:3 000 varones; cerca de 33% son mutaciones nuevas
Osteogénesis imperfecta	Aumento de la susceptibilidad a las fracturas, fragilidad del tejido conjuntivo, escleróticas azules	Fenotípica y genéticamente heterogénea	≈ 1:10 000
Fenilcetonuria	Retraso mental y retardo del crecimiento	Autosómica recesiva; causada por múltiples mutaciones de pérdida de función en la fenilalanina hidroxilasa	≈ 1:10 000

Sin embargo, en gran parte de los trastornos heredados de manera dominante, pocas veces se observan personas mutantes homocigotas. Por ejemplo, la herencia de la acondroplasia, la causa genética más común de la estatura muy corta, por lo general se describe como autosómica dominante; no obstante, los raros matrimonios entre dos personas afectadas tienen una probabilidad de 25% de producir descendencia con dos copias del gen mutante. Esto produce acondroplasia homocigota, un trastorno muy grave y por lo general mortal en el periodo perinatal, de esta manera, la acondroplasia demuestra herencia semidominante. La enfermedad de Huntington (enfermedad neural con herencia dominante), es el único trastorno humano conocido en el cual el fenotipo mutante homocigoto es idéntico al fenotipo mutante heterocigoto (algunas veces mencionado como un "dominante verdadero").

### Mutaciones dominantes negativas

En las enfermedades genéticas humanas que afectan proteínas que forman complejos oligoméricos o poliméricos es común una clase especial de mecanismo fisiopatológico conocido como dominante negativo. En estos trastornos el alelo mutante origina una proteína estructuralmente anormal que interfiere con la función del alelo normal. Debe hacerse notar que cualquier lesión molecular, (es decir, deleción sin sentido, sentido equivoco o procesamiento), puede producir un alelo con pérdida de función; sin embargo, sólo las lesiones moleculares que dan lugar a un producto proteínico (p. ej., mutaciones de procesamiento, de sentido equivoco o sin sentido), pueden causar un alelo negativo dominante. La osteogénesis imperfecta tipo II, descrita después, es un ejemplo de una mutación negativa dominante.

Mientras que los términos "dominante" y "recesivo" se utilizan ocasionalmente para describir mutaciones específicas, una alteración de la secuencia del DNA no puede en sí misma, hablando en términos estrictos, ser dominante o recesiva. En realidad, los términos se aplican apropiadamente al efecto de una mutación sobre un rasgo particular; en consecuencia, cuando una mutación particular se caracteriza como "recesiva" se refiere al efecto de esta mutación sobre el rasgo en estudio.

### PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD GENÉTICA

El genoma humano contiene alrededor de 30 000 genes; sin embargo, sólo se han reconocido como causantes de enfermedad humana alrededor de 5 000 modificaciones de gen único. Al considerar las posibles explicaciones de esta disparidad, se cree que las mutaciones de muchos genes únicos son mortales en etapas iniciales del desarrollo y, por tanto, no se manifiestan clínicamente; por otra parte, las mutaciones en otros genes no producen un fenotipo que se reconozca con facilidad. En la población general, la frecuencia para el conjunto de enfermedades

atribuibles a defectos en genes únicos (es decir, trastornos mendelianos) es de alrededor de 1%. Sin embargo, ya que muchas enfermedades genéticas son heredadas de manera recesiva y debido a que la tasa de nuevas mutaciones es relativamente elevada (~ 1 en  $10^7$  a  $10^8$ /pb/generación), se estima que cada individuo en la población es un portador heterocigoto de alelos de 5 a 10 genes que podrían ser nocivos si fueran homocigotos.

En el cuadro 2-2 se listan los síntomas principales, mecanismos genéticos y prevalencia de los trastornos considerados en este capítulo, así como de algunos otros. La mayoría de los médicos, sin importar la especialidad, en algún momento habrán de atender los trastornos más comunes, como neurofibromatosis, fibrosis quística y el síndrome de retraso mental asociado a X frágil. En el caso de otros padecimientos, como la enfermedad de Huntington y la insuficiencia de adenosina desaminasa, si bien son de interés intelectual y fisiopatológico, la mayoría de los profesionales tienen pocas probabilidades de atenderlos.

Muchos padecimientos comunes, como la aterosclerosis y el cáncer de mama, que no presentan patrones de herencia mendeliana estricta, tienen un componente genético evidenciado a partir de los estudios de familias o de gemelos. Estos padecimientos suelen describirse como multifactoriales, lo que significa que los efectos de uno o más genes mutados y las diferencias ambientales contribuyen a la probabilidad de que una persona determinada manifieste el fenotipo.

### TEMAS EN GENÉTICA CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con enfermedad genética presenta durante la infancia temprana síntomas que finalmente dan un diagnóstico como el de retraso mental asociado a X frágil o síndrome de Down. Los principales temas clínicos en el momento de la presentación consisten en lograr el diagnóstico correcto y asesorar al paciente y su familia respecto a la historia natural y pronóstico del padecimiento. Es importante evaluar la probabilidad de que el mismo padecimiento se presente de nuevo en la familia así como la posibilidad de diagnosticarlo antes del nacimiento. Estos temas son materia de asesoría genética a cargo de un médico genetista y de un asesor especializado en genética.

La comprensión de la fisiopatología de las enfermedades genéticas que interfiere con vías metabólicas específicas (llamados errores innatos del metabolismo) ha conducido a tratamientos eficaces para trastornos selectos, como fenilcetonuria, enfermedad de orina de miel de maple y homocistinuria. La mayor parte de estas enfermedades son poco comunes, pero continúan realizándose esfuerzos para desarrollar tratamientos para ciertos trastornos causados por alteraciones en un solo gen, como la distrofia muscular de Duchenne, fibrosis quística y hemofilia. Algunas de las terapias se encaminan a reponer la proteína mutante, en tanto que otras se orientan a la disminución de los efectos de ésta.



## AUTOEVALUACIÓN

1. Defina gen, locus, alelo, mutación, heterocigocidad, hemicigocidad, polimorfismo y fenotipo.
2. ¿Cómo es posible que dos personas con el mismo gen mutado tengan diferencias en la severidad de un fenotipo anormal?
3. Explicar la diferencia fisiopatológica entre las mutaciones que actúan a través de la pérdida de función y aquellas que lo hacen por medio de la acción del gen negativo dominante.

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES GENÉTICAS SELECCIONADAS

### OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

La osteogénesis imperfecta es un padecimiento de herencia con patrón mendeliano que ilustra muchos principios de la genética humana. Constituye un grupo de trastornos, heterogéneo y pleiotrópico, caracterizados por una tendencia a la fragilidad del hueso. Los avances en el último decenio demuestran que casi todos los casos se producen por una mutación en los genes *COL1A1* o *COL1A2*, los cuales codifican las subunidades  $\text{pro}\alpha 1(I)$  y  $\text{pro}\alpha 2(I)$ , respectivamente, del colágeno tipo I. En la

osteogénesis imperfecta se han descrito más de 100 alelos mutantes distintos; la interrelación entre diferentes modificaciones en la secuencia del DNA y el tipo de la enfermedad (correlaciones genotipo-fenotipo) ilustra algunos principios fisiopatológicos en genética humana.

### Manifestaciones clínicas

En el cuadro 2-3 se resumen las características clínicas y genéticas de cuatro subtipos de tal enfermedad. Para diferenciarlos se utilizan la cronología e intensidad de las fracturas, hallazgos radiográficos, características clínicas adicionales, y los antecedentes familiares. Todas las formas de osteogénesis imperfecta se caracterizan por aumento de susceptibilidad a las fracturas ("huesos inestables"), pero ocurre heterogeneidad fenotípica considerable, aun dentro de los subtipos individuales. Las personas con osteogénesis imperfecta tipo I o tipo IV presentan en la infancia temprana una o pocas fracturas de los huesos largos en respuesta a traumatismos mínimos o sin éstos; las radiografías revelan osteopenia leve, deformación ósea mínima o nula, y a menudo evidencia de fracturas subclínicas tempranas. Sin embargo, la mayoría de las personas con que padecen uno de estos tipos de osteogénesis no tienen fracturas *in utero*. Ambas se diferencian por la intensidad (menor en el tipo I que en el tipo IV) y por el signo esclerótico, el cual señala el grosor de este tejido y el depósito de colágeno tipo I. Las personas con osteogénesis imperfecta tipo I tienen escleróticas azules, en tanto, las de tipo IV son normales y ligeramente grises. En el tipo I la cantidad de fracturas durante la infancia es de 10 a 20; la incidencia de fracturas disminuye después de la pubertad y las característi-

Cuadro 2-3. Subtipos clínicos y moleculares de osteogénesis imperfecta

Tipo	Fenotipo	Genética	Fisiopatología molecular
I	<b>Leve:</b> estatura corta, fracturas posnatales, poca o ninguna deformidad, escleróticas azules, pérdida prematura de la audición	Autosómica dominante	Mutación de pérdida de función en la cadena $\text{pro}\alpha 1(I)$ , que disminuye la cantidad de mRNA; la calidad del colágeno es normal; la cantidad disminuye
II	<b>Mortal perinatal:</b> fracturas prenatales graves, formación ósea anormal, deformaciones graves, escleróticas azules, fragilidad del tejido conjuntivo	Esporádica (autosómica dominante)	Mutación estructural en las cadenas $\text{pro}\alpha 1(I)$ o $\text{pro}\alpha 2(I)$ , que tiene un efecto leve en el ensamble del heterotrimero; la calidad del colágeno es significativamente anormal; a menudo también disminuye la cantidad
III	<b>Deformante progresiva:</b> fracturas prenatales, suele haber deformaciones al nacer, estatura muy corta, por lo general no caminan, escleróticas azules, pérdida auditiva	Autosómica dominante <sup>1</sup>	Mutación estructural en las cadenas $\text{pro}\alpha 1(I)$ o en $\text{pro}\alpha 2(I)$ , que tiene un efecto leve sobre el ensamble del heterotrimero; la calidad del colágeno es severamente anormal; la cantidad puede ser normal
IV	<b>Deformante con escleróticas normales:</b> fracturas posnatales, deformidades leves a moderadas, pérdida prematura de la audición, escleróticas normales o grises, dentinogénesis imperfecta	Autosómica dominante	Mutación estructural en la cadena $\text{pro}\alpha 2(I)$ , o en menor frecuencia, en $\text{pro}\alpha 1(I)$ con poco o ningún efecto sobre el ensamble del heterotrimero; la calidad del colágeno es visualmente anormal; la cantidad puede ser normal

<sup>1</sup> Es autosómica recesiva en pocos casos.



cas principales en la vida adulta son estatura corta leve, tendencia a la pérdida auditiva de tipo conductiva, y en ocasiones una dentinogénesis imperfecta. Las personas con osteogénesis imperfecta tipo IV por lo general tienen más fracturas que las de tipo I y estatura notablemente corta debido a la combinación de deformaciones en los huesos largos y vertebrales, pero con frecuencia conservan la capacidad de ambulación independiente. Cerca de la cuarta parte de los casos de osteogénesis imperfecta tipos I o IV representan nuevas mutaciones; en el resto los antecedentes y el examen de otros miembros de la familia revelarán hallazgos consistentes con herencia autosómica dominante.

La osteogénesis imperfecta tipo II se presenta durante o antes del nacimiento (diagnosticada mediante ultrasonido prenatal) con fracturas múltiples, deformaciones óseas, aumento de la fragilidad del tejido conjuntivo no óseo y escleróticas azules, y por lo general lleva al fallecimiento durante la lactancia. Dos hallazgos radiográficos característicos consisten en la presencia de "islas" de mineralización en el cráneo (huesos wormianos) y en una apariencia en rosario de las costillas. Casi todos los casos representan una mutación dominante nueva y no tienen antecedentes familiares. Casi siempre la causa de las defunciones son complicaciones respiratorias.

La osteogénesis imperfecta tipo III se presenta al nacimiento o en la lactancia con deformaciones óseas progresivas, fracturas múltiples y escleróticas azules. Su intensidad es intermedia, entre los tipos II y IV; la mayoría de las personas afectadas necesitan múltiples cirugías correctoras y en la edad adulta temprana pierden la capacidad de ambulación. A diferencia de otras variantes de osteogénesis imperfecta, que casi siempre se deben a mutaciones con acción dominante, el tipo III se puede heredar en una modalidad dominante o raramente recesiva. Desde la perspectiva bioquímica y molecular, la osteogénesis imperfecta tipo III es menos conocida.

Si bien, los diferentes subtipos de osteogénesis imperfecta con frecuencia se pueden distinguir bioquímicamente, la clasificación del cuadro 2-3 es más clínica que molecular, y los fenotipos de la enfermedad en cada subtipo demuestran una diversidad de intensidades que se superponen entre sí. Por ejemplo, algunas personas con diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo II basado en deformaciones óseas intensas *in utero* sobrevivirán muchos años y, por tanto, se traslapan con el tipo III. De igual manera, algunas personas con osteogénesis imperfecta de tipo IV pueden tener fracturas *in utero* y desarrollar deformaciones que lleven a pérdida de la ambulación. Diferenciar esta presentación de la osteogénesis imperfecta tipo III puede ser posible sólo si otros miembros de la familia afectados presentan una evolución más leve.

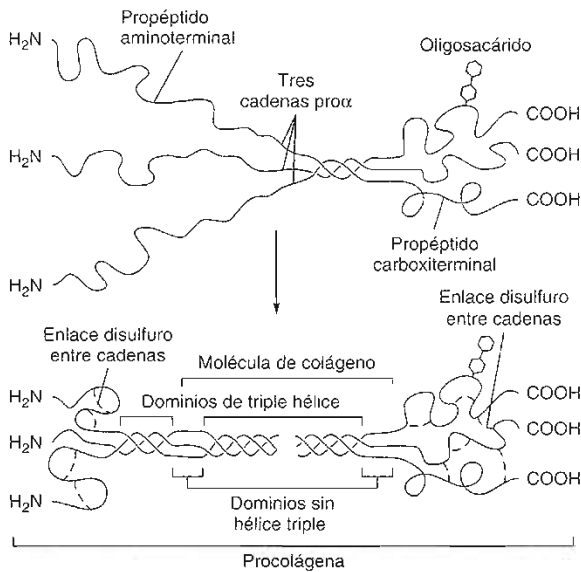
Se han sugerido subtipos adicionales de osteogénesis imperfecta para individuos que no son compatibles con los tipos I a IV, y existen trastornos adicionales asociados con fracturas congénitas que por lo común no se consideran como osteogénesis imperfecta "clásica". En algunos casos, se han excluido las mutaciones de los genes de

colágeno tipo I como causas potenciales de estos trastornos adicionales. Sin embargo, el abordaje de la clasificación clínica se describe en el cuadro 2-3 y es útil para los individuos más afectados, a fin de predecir la evolución y patrón hereditario de la enfermedad. La clasificación también es de utilidad como un importante marco de referencia, en el cual se correlacionan las anomalías moleculares con los fenotipos de la enfermedad

## Fisiopatología

La osteogénesis imperfecta es una enfermedad del colágeno tipo I, la principal proteína extracelular del organismo. Éste es el colágeno principal en la dermis, en las cápsulas de tejido conjuntivo de la mayor parte de los órganos y en la adventicia vascular y gastrointestinal; es único colágeno en el hueso. Una fibrilla madura del colágeno tipo I es una estructura rígida que contiene múltiples moléculas de colágeno tipo I empacadas en una disposición escalonada y estabilizadas mediante enlaces covalentes intermoleculares cruzados. Cada molécula madura de colágeno tipo I contiene dos cadenas  $\alpha 1$  y una cadena  $\alpha 2$ , codificadas por los genes *COL1A1* y *COL1A2*, respectivamente (figura 2-2). Los genes *COL1A1* y *COL1A2* tienen 51 y 52 exones respectivamente, de los cuales del 6 al 49 codifican todo el dominio triple hélice. Las cadenas  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  se sintetizan como precursores mayores con extensiones "propeptídicas" amino y carboxilo terminales, ensambladas entre sí dentro de la célula, y secretadas finalmente como una molécula heterotrimérica de procolágeno tipo I. Durante el ensamblaje intracelular, las tres cadenas se tuercen sobre sí mismas en una helicoide triple estabilizada mediante interacciones intercadenaarias entre la hidroxiprolina y los residuos carbonilo adyacentes. Existe una interrelación dinámica entre la modificación postraduccional que efectúa la prolilo hidroxilasa y el ensamble de la triple hélice, misma que inicia en el extremo carboxilo terminal de la molécula. El aumento del grado de hidroxilación forma un helicoide más estable, pero esto evita la prolilo hidroxilación subsiguiente. La naturaleza de la triple hélice hace que la cadena lateral de cada tercer aminoácido apunte hacia adentro y las restricciones estéricas sólo permiten un protón en esta posición. Por tanto, la secuencia de aminoácidos de prácticamente todas las cadenas de colágeno en la porción del triple helicoide es (Gli-X-Y)<sub>n</sub>, donde Y es prolina alrededor de la tercera parte de las veces.

El defecto fundamental en casi todas las personas con osteogénesis imperfecta tipo I es una disminución de la síntesis del colágeno tipo I debida a mutaciones de pérdida de función en *COL1A1*. En la mayor parte de los casos, el alelo mutante *COL1A1* origina una elevación del sumamente reducido mRNA (pérdida parcial-de función) o no (pérdida total-de función). Debido a que el alelo *COL1A1* no mutante continúa la producción de mRNA a una tasa normal (es decir, no existe compensación de dosis), la heterocigocidad para una mutación completa de pérdida-de función da por resultado una reducción de 50% de la cifra total de la síntesis de mRNA



**Figura 2-2.** Ensamblaje molecular del procolágeno tipo I. Éste se ensambla en el retículo endoplásmico a partir de tres cadenas pro $\alpha$  que se vinculan entre sí desde las terminales carboxilo. Un requisito importante para el ensamblaje apropiado de la triple hélice es la presencia de un residuo de glicina en cada tercera posición de cada una de las cadenas pro $\alpha$ . Los propéptidos de las terminales amino y carboxilo se escinden proteolíticamente después de la secreción, y dejan una molécula de colágeno de triple hélice rígida con dominios helicoides no triples muy cortos en cada uno de los extremos. (Reproducida con autorización de Alberts BA: *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. Garland, 1994.)

pro $\alpha$ 1 (I), en tanto que la heterocigocidad para una mutación parcial de pérdida-de función ocasiona una reducción menos marcada. La disminución en la concentración de las cadenas de pro $\alpha$ 1 (I) limita la producción del procolágeno tipo I, resultando en: 1) disminución de la cantidad de colágeno tipo I estructuralmente normal y 2) exceso de cadenas pro $\alpha$ 2 (I) sin ensamblar, mismas que se degradan en el interior de la célula (figura 2-3).

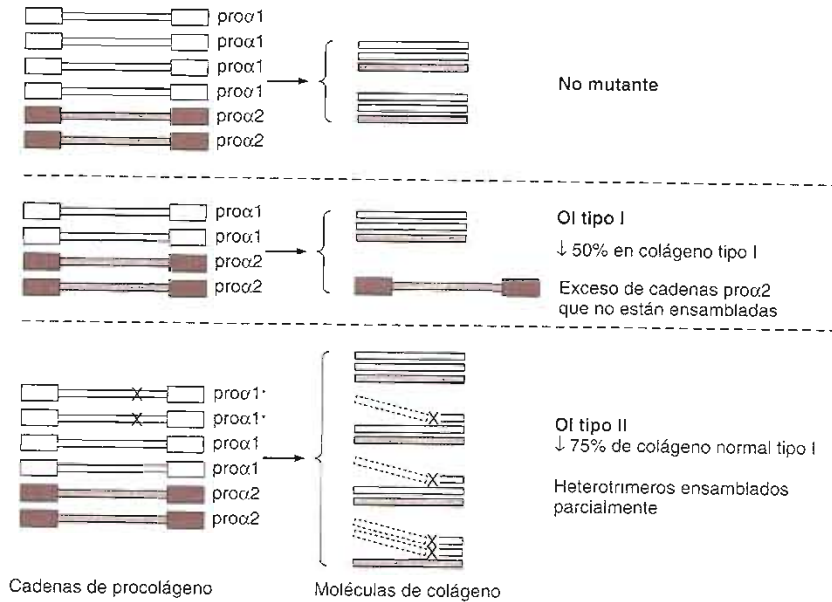
Existen numerosos defectos moleculares responsables de las mutaciones en *COL1A1* en la osteogénesis imperfecta tipo I, los cuales incluyen modificaciones en una región reguladora que llevan a una menor transcripción o deleciones anormales que disminuyen las concentraciones estables del RNA y la deleción de todo el gen *COL1A1*. Sin embargo, en muchos casos, el defecto subyacente es un cambio único de par de bases que crea un codón de detención prematuro (también conocido como "mutación sin sentido") en los exones 6 a 49. En un proceso que se conoce como "declinación mediada sin sentido", los precursores de mRNA parcialmente sintetizados que portan el codón dispartado son reconocidos y degradados por la célula. Con el colágeno y muchos otros genes, la producción de una proteína truncada (como se puede predecir de una mutación sin sentido) sería más dañina para la célula que la falta total de producción de proteína. Por tanto, la declinación mediada sin sentido, que se ha observado que se presenta para mutaciones en muchos genes multiexon diferentes, sirve como fenómeno protector y es un componente importante de la fisiopatología genética.

Un ejemplo de estos principios es aparente desde la consideración de osteogénesis imperfecta tipo II, que es causada por formas estructuralmente anormales de colágeno tipo I y es más marcada que la osteogénesis imperfecta tipo I. Las mutaciones en la osteogénesis

imperfecta tipo II son causadas por defectos en *COL1A1* o *COL1A2* y por lo general son mutaciones sin sentido de un residuo de glicina que permiten que la cadena peptídica mutante pueda enlazar con cadenas normales durante las etapas iniciales del ensamblaje del trimero (figura 2-3). Sin embargo, la formación de la triple hélice es ineficaz, ya sea por la sustitución de la glicina con aminoácidos con cadenas laterales mayores. Esta formación aumenta la modificación postraducción a cargo de la prolilo hidroxilasa y disminuye la velocidad de secreción. Al parecer, estos eventos son importantes en la patogénesis celular de la osteogénesis imperfecta tipo II, ya que las sustituciones de la glicina hacia el extremo carboxilo terminal de la molécula por lo general son más graves que las correspondientes a la terminal amino.

Estas consideraciones ayudan a explicar por qué la osteogénesis imperfecta tipo II es más grave que la tipo I, y ejemplifican el principio de acción genética dominante negativa. Los efectos de una sustitución de aminoácido en una cadena pro $\alpha$ 1 (I) se amplifican a nivel del ensamblaje de la triple hélice y de la formación de la fibrilla. Como cada molécula de procolágeno tipo I tiene dos cadenas pro $\alpha$ 1 (I), sólo 25% de las moléculas de procolágeno tipo I contendrá dos cadenas pro $\alpha$ 1 (I) normales, incluso en el caso de que sólo esté mutado uno de los dos alelos *COL1A1*. Además, debido a que cada molécula en una fibrilla interactúa con algunas otras, la incorporación de una molécula anormal tiene efectos desproporcionados en gran medida sobre la estructura e integridad de la fibrilla.

Las mutaciones en el colágeno causantes de la osteogénesis imperfecta tipos III y IV son diversas e incluyen sustituciones de la glicina en la porción aminoterminal de la triple hélice de colágeno; pocas pérdidas internas en *COL1A1* y *COL1A2* que no alteran significativa-



**Figura 2-3.** Patogénesis molecular de la osteogénesis imperfecta (OI) tipos I y II. Por lo regular, el gen *COL1A1* produce dos veces más cadenas proα que el gen *COL1A2*; por tanto, en las células no mutantes, la proporción de cadenas proα1 a proα2 es de 2:1, lo cual corresponde a la proporción de cadenas α1 y α2 en las moléculas intactas de colágeno. En la osteogénesis imperfecta tipo I, la mutación (X) en uno de los alelos (\*) del *COL1A1* causa deficiencia para producir cadenas proα1, y esto disminuye a 50% la cantidad total de cadenas proα1, reducción de 50% en la producción de las moléculas intactas de colágeno tipo I, y exceso de cadenas proα2 sin ensamblar, mismas que se degradan en el interior de la célula. En la osteogénesis imperfecta tipo II, la mutación en uno de los alelos del *COL1A1* produce una modificación estructural que impide la formación de la triple hélice y la secreción de moléculas de colágeno parcialmente ensambladas, mismas que contienen la cadena mutante. (Adaptada de Thompson MW *et al.*: *Genetics in Medicine*, 5th ed. Saunders, 1991.)

mente la formación de la triple hélice, y algunas modificaciones poco frecuentes en las extensiones del helicóide no triple, en las terminales amino y carboxilo de las cadenas proα.

### Principios genéticos

Como se describió antes, la mayor parte de los casos de osteogénesis imperfecta tipo I son causados por mutaciones parciales o completas de pérdida de función en *COL1A1*. No obstante, en cerca de 33% de los individuos afectados, la enfermedad es causada por una nueva mutación; además hay muchas formas en las cuales las alteraciones en la secuencia del DNA pueden reducir la expresión génica. En consecuencia, existe un amplio rango de alelos mutantes (es decir, heterogeneidad alélica), la cual representa un reto para el desarrollo de las pruebas de diagnóstico molecular. En una familia donde se sabe que ocurren manifestaciones clínicas de osteogénesis imperfecta tipo I y que se someten a una investigación con pruebas diagnósticas para fines de planificación reproductiva, en la mayor parte de los casos es posible utilizar análisis de vinculación en el locus *COL1A1*. En este enfoque es posible diferenciar los cromosomas portadores de los alelos *COL1A1* mutante y no mutante mediante polimorfismos del DNA estrechamente vincu-

ados, incluso si se desconoce el defecto molecular causante. Una vez que esta información se establece para una familia se puede predecir la herencia del alelo mutante en los embarazos subsecuentes.

Para los tipos III y IV de osteogénesis imperfecta, las mutaciones pueden ocurrir en *COL1A1* o *COL1A2* (es decir, heterogeneidad de locus), y en esta situación el análisis de vinculación es más difícil, porque no se puede asegurar cuál es el locus anormal.

En los tipos I y IV la pregunta más importante tiene que ver con la historia natural del padecimiento. Por ejemplo, la decisión de tener hijos en las familias con riesgo de osteogénesis imperfecta está influenciada, en gran parte, por la probabilidad relativa de procrear un infante que nunca caminará y necesitará múltiples operaciones ortopédicas, en comparación con un infante cuyos problemas principales serán algunas fracturas de huesos largos y mayor riesgo de pérdida auditiva sensitiva-neural y conductual mixta en la niñez y la etapa adulta. Como se mencionó antes diferentes genes y alelos mutantes, así como otros genes modificadores del fenotipo de la osteogénesis imperfecta pueden contribuir en la heterogeneidad fenotípica. Cuando es más operativa la heterogeneidad alélica que la del locus, como en la osteogénesis imperfecta tipo I, la comparación interfamiliar con la intrafamiliar permite al médico valorar la contri-

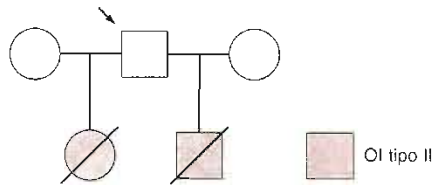


Figura 2-4. Mosaicismo gonadal en la osteogénesis imperfecta (OI) tipo II. En esta genealogía ideal, el padre fenotípicamente normal (señalado con una flecha) ha tenido dos hijos de parejas diferentes, cada una de ellas afectada por osteogénesis imperfecta tipo II autosómica dominante. El análisis del padre demostró que algunos de sus espermatozoides portaban una mutación en *COL1A1*, lo que indica que la explicación de esta inusual genealogía está en un mosaicismo de la línea germinal. (Adaptada de Cohn DH *et al.*: Recurrence of lethal osteogenesis imperfecta due to parental mosaicism for a dominant mutation in a human type I collagen gene [*COL1A1*]. *Am J Hum Genet* 1990;46:591. Reproducida con autorización de The University of Chicago Press.)

bución relativa de los diferentes alelos mutantes a la heterogeneidad fenotípica. En la mayor parte de las enfermedades genéticas (incluyendo la osteogénesis imperfecta tipo I), la variabilidad intrafamiliar es menor que la interfamiliar.

En la osteogénesis imperfecta tipo II, la copia única de un alelo mutante produce el fenotipo anormal y, por tanto, tiene un mecanismo dominante de acción. Si bien el fenotipo del tipo II en sí mismo nunca se hereda, existen situaciones raras en las cuales una persona fenotípicamente normal dará lugar a un alelo *COL1A1* mutante entre sus células germinales, masculinas o femeninas. Las personas con el denominado mosaicismo gonadal pueden tener descendientes con osteogénesis imperfecta tipo II (figura 2-4), un patrón de segregación capaz de confundirse con la herencia recesiva. De hecho, muchas otras mutaciones entre las cuales se incluye la distrofia muscular de Duchenne, con la herencia ligada al cromosoma X y la neurofibromatosis tipo 1 que es autosómica dominante, a veces también presentan patrones poco habituales de herencia explicados por el mosaicismo gonadal

## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuándo y cómo se presenta la osteogénesis imperfecta tipo II? ¿Cuáles de estas personas fallecen?
- ¿Cuáles son los dos hallazgos radiográficos clásicos de la osteogénesis imperfecta tipo II?
- Explicar cómo la descomposición mediada sin sentido ayuda a proteger a los individuos afectados por una enfermedad genética.

## FENILCETONURIA

La fenilcetonuria presenta uno de los ejemplos más dramáticos de la forma en que las relaciones entre genotipo

y fenotipo pueden depender de variables ambientales. La fenilcetonuria se reconoció primeramente como causa hereditaria de retraso mental en 1934, y en el decenio de 1950-59 se iniciaron los intentos sistemáticos para tratar esta enfermedad. El término "fenilcetonuria" denota aumento en las concentraciones de fenilpiruvato y fenilacetato en orina, lo cual ocurre cuando las concentraciones de fenilalanina circulante, que en condiciones normales se encuentran entre 0.06 y 0.1 mmol/L, se incrementan por arriba de 1.2 mmol/L. Así, el defecto primario en la fenilcetonuria es la hiperfenilalaninemia, la cual en sí misma tiene causas genéticas diferentes.

La fisiopatología de la fenilcetonuria ilustra varios principios importantes en la genética humana. La hiperfenilalaninemia en sí misma es causada por acumulación de sustrato, lo cual ocurre cuando un metabolito intermedio normal no se elimina en forma apropiada y sus concentraciones se aumentan a niveles tóxicos. Como se describe más adelante, la causa más común de hiperfenilalaninemia es la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, la cual cataliza la conversión de fenilalanina a tirosina. Los individuos con mutaciones en la fenilalanina hidroxilasa por lo general no sufren carencia de tirosina, ya que este aminoácido puede suministrarse al cuerpo por mecanismos que son independientes de la fenilalanina hidroxilasa. Sin embargo, en otras formas de fenilcetonuria, ocurren manifestaciones adicionales de enfermedad por la deficiencia de productos terminales, lo cual ocurre cuando los productos finales de una enzima particular son necesarios para un proceso fisiológico fundamental.

Un análisis de la fenilcetonuria también ayuda a ilustrar las bases para los programas de detección basados en la población para enfermedades genéticas (y sus aplicaciones). Cada año se somete a más de 10 000 000 de recién nacidos a pruebas para fenilcetonuria, y hoy día el objetivo del tratamiento ha cambiado en varios aspectos. En primer lugar, el tratamiento "exitoso" de la fenilcetonuria mediante restricciones dietéticas de fenilalanina en general se acompaña de defectos neuropsiquiátricos sutiles que se han reconocido sólo en el último decenio. Así, las investigaciones actuales se dirigen a tratamientos alternativos, como genoterapia somática, así como a factores sociales y psicosociales que afectan el cumplimiento con el tratamiento dietético. En segundo lugar, una generación de mujeres tratadas por fenilcetonuria ahora están embarazadas, y se ha identificado el fenómeno de fenilcetonuria materna, en cuyo caso la exposición *in utero* a la hiperfenilalaninemia materna ocasiona anomalías congénitas sin importar el genotipo fetal. El número de embarazos en riesgo se ha elevado en proporción al éxito del tratamiento de la fenilcetonuria, y representa un reto futuro para los médicos de asistencia pública, médicos clínicos y genetistas.

## Manifestaciones clínicas

La frecuencia de hiperfenilalaninemia varía en las diferentes poblaciones. En afroamericanos es de casi 1:50 000, y en judíos yemenitas es cercana a 1:5 000; en la mayor

parte de la población del norte de Europa es cercana a 1:10 000. El retardo en el crecimiento posnatal, el retraso mental de moderado a grave, convulsiones recurrentes, hipopigmentación y exantemas eczematosos constituyen las principales características fenotípicas de la fenilcetonuria no tratada. Sin embargo, con el advenimiento de los programas de detección amplia en busca de hiperfenilalaninemia en recién nacidos, las principales manifestaciones fenotípicas de fenilcetonuria ocurren hoy día cuando el tratamiento es parcial o cuando se termina en forma prematura durante etapas tardías de la infancia o adolescencia. En tales casos hay una disminución muy leve pero significativa en el coeficiente intelectual (CI), un grupo de defectos perceptuales o de desempeño específicos, y aumento en la frecuencia de problemas conductuales y de aprendizaje.

La detección de fenilcetonuria en recién nacidos se realiza con pequeñas cantidades de sangre seca obtenida de 24 a 72 h después del nacimiento. En los estudios iniciales de detección existe una frecuencia cercana a 1% de pruebas positivas o indeterminadas, y entonces se realizan mediciones cuantitativas de fenilalanina en plasma antes de las dos semanas de edad. En recién nacidos sometidos a una segunda ronda de pruebas, el diagnóstico de fenilcetonuria se confirma en casi 1%, proporcionando una frecuencia calculada de fenilcetonuria de 1:10 000, aunque hay grandes variaciones geográficas y étnicas (véase antes). La tasa de recién nacidos con resultados falsos negativos para fenilcetonuria en los programas de detección es de casi 1:70; por desgracia, estos casos no suelen detectarse hasta que ocurren retardos en el desarrollo y convulsiones durante la lactancia y etapas tempranas de la infancia, que indican valoración sistemática para errores innatos del metabolismo.

Los lactantes en quienes se confirma el diagnóstico de fenilcetonuria, por lo general reciben regímenes alimentarios en los cuales se combina una fórmula semisintética con bajo contenido en fenilalanina con la alimentación regular al seno materno. Este tratamiento se ajusta en forma empírica para mantener las concentraciones plasmáticas de fenilalanina en 1 mmol/L, o por debajo de esta cantidad, la cual es aún varias veces superior a lo normal, aunque se han observado concentraciones similares en la denominada hiperfenilalaninemia benigna (véase adelante), un diagnóstico bioquímico que no se asocia con fenilcetonuria y no tiene consecuencias clínicas. La fenilalanina es un aminoácido esencial, e incluso los individuos con fenilcetonuria deben consumir pequeñas cantidades para evitar la desnutrición proteínica y el estado catabólico. La mayoría de los niños requieren de 25 a 50 mg/kg/día de fenilalanina, y estos requerimientos se satisfacen al combinar alimentos naturales con productos comerciales diseñados para el tratamiento de la fenilcetonuria. Cuando se puso en marcha por primera vez un programa de tratamiento dietético se esperaba que el riesgo de daño neurológico por la hiperfenilalaninemia de la fenilcetonuria fuera limitado y que el tratamiento lo detuviera después de la infancia. Sin embargo, ahora parece que incluso la hiperfenilalaninemia moderada (> 1.2 mmol/L) en adultos se asocia con deficien-

cias neuropsicológicas y cognitivas; por tanto, es probable que el tratamiento dietético de la fenilcetonuria deba continuarse en forma indefinida.

Conforme se aumenta el número de mujeres tratadas con fenilcetonuria que alcanzan la edad fértil aparecen nuevos problemas (exposición fetal a hiperfenilalaninemia por vía intrauterina). En tales casos, los recién nacidos muestran microcefalia y retardo del crecimiento de inicio en la etapa prenatal, cardiopatías congénitas y retardo grave en el desarrollo sin importar el genotipo fetal. El control riguroso de las concentraciones de fenilalanina materna desde antes de la concepción y hasta el nacimiento reduce la frecuencia de anomalías fetales en la fenilcetonuria materna, sin embargo, la concentración plasmática de fenilalanina que es "segura" para el feto en desarrollo es de 0.12 a 0.36 mmol/L, significativamente inferior a la que se consideraba aceptable para niños o adultos afectados con fenilcetonuria tratados con regímenes alimentarios con restricción de dicho aminoácido.

## Fisiopatología

El destino metabólico normal de la fenilalanina libre es la incorporación a las proteínas o hidroxilación por la fenilalanina hidroxilasa para formar tirosina (figura 2-5). A diferencia de la fenilalanina, la tirosina puede metabolizarse para producir fumarato y acetoacetato, y la fenilalanina hidroxilasa puede percibirse tanto como un medio para sintetizar tirosina, un aminoácido no esencial, como un mecanismo para proporcionar energía a través de neoglucogénesis durante estados de inanición proteínica. En individuos con mutaciones en la fenilalanina hidroxilasa, la tirosina se convierte en un aminoácido esencial. Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad no son causadas por la ausencia de tirosina (la mayoría de las personas consumen suficiente tirosina en su régimen alimentario en cualquier caso), sino por la acumulación de fenilalanina. La transaminación de fenilalanina para formar fenilpiruvato normalmente no ocurre a menos que las concentraciones circulantes excedan 1.2 mmol/L, pero la patogénesis de las anomalías del sistema nervioso central (SNC) en la fenilcetonuria se relacionan más con la fenilalanina en sí misma que

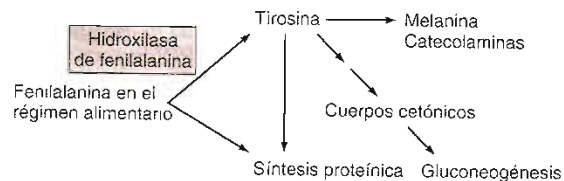


Figura 2-5. Destinos metabólicos de la fenilalanina. Debido a que el catabolismo de la fenilalanina debe llevarse a cabo a través de la tirosina, la ausencia de fenilalanina hidroxilasa conduce a la acumulación de dicho aminoácido. La tirosina es también un precursor biosintético para la melanina y ciertos neurotransmisores, y la ausencia de fenilalanina hidroxilasa ocasiona que la tirosina se transforme en un aminoácido esencial.

con sus metabolitos. Además de un efecto directo de aumento en las concentraciones de fenilalanina sobre la producción, síntesis proteínica y homeostasis de neurotransmisores en el cerebro en desarrollo, la fenilalanina también puede inhibir el transporte de aminoácidos neutrales a través de la barrera hematoencefálica, ocasionando deficiencia selectiva de aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo. Así, las manifestaciones neurológicas de la fenilcetonuria en apariencia se deben a un efecto general de acumulación de sustrato sobre el metabolismo cerebral. La fisiopatología del eccema que se observa en pacientes con fenilcetonuria no tratada o parcialmente tratada no se comprende del todo, pero el eccema es una característica común de otras patologías metabólicas congénitas en las cuales se encuentran elevadas las concentraciones de aminoácidos plasmáticos de cadena ramificada. Es probable que la hipopigmentación en la fenilcetonuria sea causada por un efecto inhibitorio del exceso de fenilalanina sobre la producción de dopaquinona en los melanocitos, la cual es una etapa en la síntesis de melanina limitada por la velocidad de las reacciones.

Aproximadamente 90% de los lactantes con hiperfenilalaninemia persistente registrados en las pruebas de detección en recién nacidos tienen fenilcetonuria típica, causada por un defecto en la fenilalanina hidroxilasa (véase adelante). Del resto, la mayoría tiene hiperfenilalaninemia benigna, en cuyo caso las concentraciones circulantes de fenilalanina se encuentran entre 0.1 y 1 mmol/L. No obstante, casi 1% de los lactantes con hiperfenilalaninemia persistente tiene defectos en el metabolismo de tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>), que es un cofactor estequiométrico para la reacción de hidroxilación (figura 2-6). Desafortunadamente, la BH<sub>4</sub> no se requiere tan sólo

para la fenilalanina hidroxilasa, sino también para las tirosina y triptófano hidroxilasa. Los productos de estas dos enzimas son neurotransmisores catecolaminérgicos y serotoninérgicos; así, los individuos con defectos en el metabolismo de BH<sub>4</sub> sufren de fenilcetonuria (acumulación de sustrato) y también de ausencia de neurotransmisores importantes [deficiencia de producto terminal]. Los individuos afectados desarrollan trastornos neurológicos graves en etapas tempranas en la infancia, manifestados por hipotonía, inactividad y regresión en el desarrollo, y se tratan con restricción dietética de fenilalanina y con complementación en el régimen alimentario con BH<sub>4</sub>, dopa y 5-hidroxitriptófano.

### Principios genéticos

La fenilcetonuria es una de las diversas enfermedades mendelianas que tienen una frecuencia relativamente alta, y otras son la fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, neurofibromatosis tipo I y drepanocitosis (cuadro 2-2). Estos trastornos no comparten sólo una característica; algunos son recesivos, otros dominantes, otros autosómicos y algunos se asocian con el cromosoma X, y en las etapas iniciales de la infancia algunos son mortales, aunque otros tienen poco efecto sobre la reproducción (y transmisión de genes mutantes a generaciones subsecuentes). De hecho, la frecuencia de trastornos mendelianos se determina por un equilibrio de factores, entre los que se incluye la tasa en la cual ocurren nuevas mutaciones y la posibilidad de que un individuo porte una mutación individual que se transmitirá a su descendencia. Esta última característica (la probabilidad, en comparación con la población general, de transmitir sus genes a la siguiente generación) se de-

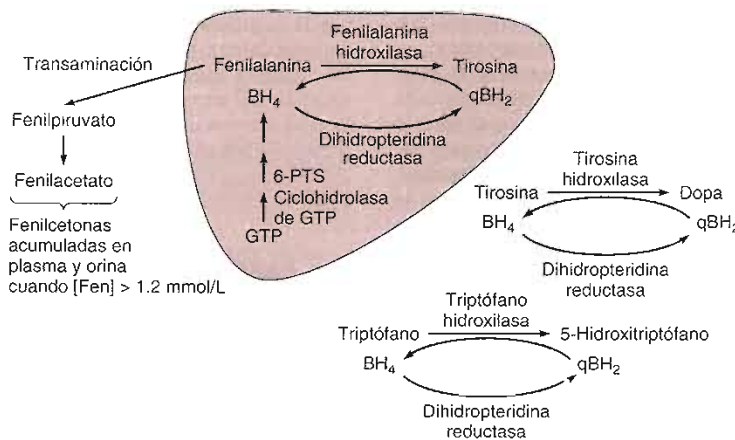


Figura 2-6. Metabolismo normal y anormal de la fenilalanina. La tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>) es un cofactor para la fenilalanina hidroxilasa, tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa. En consecuencia, los defectos en la biosíntesis de BH<sub>4</sub> o su metabolismo ocasionan un fracaso en las tres reacciones de hidroxilación. La ausencia de hidroxilación de fenilalanina tiene efectos fenotípicos por la acumulación de sustrato, pero la ausencia de tirosina o la hidroxilación del triptófano puede tener efecto fenotípico por la deficiencia de productos terminales. (6-PTS, sintetasa de 6-piruviltetrahydrobiopterina; qBH<sub>2</sub>, quinonoide de dihidrobiopterina.)

nomina aptitud. La disminución en la aptitud que se registra en muchas enfermedades genéticas, como la distrofia muscular de Duchenne o neurofibromatosis tipo 1 se equilibra con una tasa de mutaciones nuevas apreciables, de forma que la frecuencia de este trastorno continúa constante en generaciones sucesivas.

Para trastornos recesivos, como la fenilcetonuria o drepanocitosis (enfermedades recesivas asociadas con el cromosoma X, como la distrofia muscular de Duchenne), otro factor que puede influir en la frecuencia de la enfermedad es si los portadores heterocigotos experimentan ventajas o desventajas selectivas en comparación con los individuos homocigotos no mutantes. Por ejemplo, se considera que la frecuencia relativamente elevada de drepanocitosis en África occidental se debe en parte a una ventaja heterocigota, que confiere resistencia al paludismo. Un factor final que puede contribuir a la mayor frecuencia de la enfermedad mendeliana es el efecto fundador, el cual ocurre cuando una población fundada por un número pequeño de ancestros tiene una posibilidad elevada de frecuencia de genes recesivos nocivos. La desviación genética es un fenómeno relacionado que se refiere a la tendencia de las frecuencias del gen para fluctuar al azar dentro de una población durante muchas generaciones. El grado de fluctuación es más elevado en poblaciones muy pequeñas; por tanto, pueden operar juntos un efecto fundador y una desviación genética para producir grandes cambios en la incidencia de enfermedades mendelianas, en especial en pequeñas poblaciones fundadas por un número reducido de ancestros.

En el caso de la fenilcetonuria, la aptitud de los individuos afectados ha sido muy baja hasta ahora, y las nuevas mutaciones son excesivamente raras; sin embargo, los estudios genéticos en la población proporcionan datos tanto de efectos del fundador como de ventaja heterocigota.

La fenilcetonuria también es representativa de una clase de trastornos mendelianos para los cuales se están desarrollando terapias génicas, como en el caso de la hemofilia o la deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Para el desarrollo de tratamientos, un prerrequisito importante es una comprensión amplia de la fisiopatología de estos trastornos. Cada una de estas enfermedades es causada por pérdida de la función de una enzima que se expresa específicamente en el hígado; por tanto, los intentos para proporcionar genes normales a los individuos afectados se han centrado en estrategias para expresar el gen en los hepatocitos. Sin embargo, como en el caso de la hiperfenilalaninemia benigna, los individuos con concentraciones muy bajas de actividad enzimática son clínicamente normales y, por tanto, la genoterapia exitosa debe lograrse mediante la expresión del gen en sólo una pequeña proporción de hepatocitos.

8. ¿Por qué las modificaciones en el régimen alimentario son un tratamiento menos satisfactorio para esta enfermedad?, ¿cuál sería el mejor tratamiento y por qué?
9. Explicar cómo las estrategias de un tratamiento dietético para errores congénitos del metabolismo dependen de si la fisiopatología es causada por acumulación de sustrato o deficiencia del producto final.
10. Explique el fenómeno de la "fenilcetonuria materna".

## RETRASO MENTAL ASOCIADO A X FRÁGIL

El síndrome de retraso mental asociado a X frágil produce la combinación de características fenotípicas que afectan el SNC, testículos y el cráneo. Estas características se reconocieron como un trastorno clínico diferente hace más de 50 años. Durante el decenio de 1970-79 se desarrolló una prueba de laboratorio para este síndrome, cuando se reconoció que la mayoría de las personas afectadas presentaban una anomalía citogenética en el cromosoma X: la insuficiencia de la región entre las bandas Xq27 y Xq28 para condensar durante la metafase. Esta región en el microscopio se observa como una constricción delgada sujeta a ruptura durante la preparación, lo cual explica la designación de "X frágil". Los avances en el último decenio han ayudado a explicar la presencia del sitio frágil y el patrón único de herencia demostrado por el síndrome. En algunos aspectos, este síndrome es similar a otros padecimientos genéticos producidos por mutaciones asociadas a X: la afección en los varones es más intensa que en las mujeres, y el padecimiento nunca se transmite del padre al hijo. Sin embargo, el síndrome rompe las reglas de la herencia mendeliana en que al menos 20% de los varones portadores no manifiestan ningún signo del padecimiento. Las hijas de estos "hombres transmisores", pero no penetrantes, son en sí mismas no penetrantes, pero tienen descendencia con la afección, varón y mujer, con frecuencias cercanas a las expectativas mendelianas (figura 2-7). Casi la tercera parte de las mujeres portadoras (las que tienen un cromosoma X normal y otro anormal) presentan un grado importante de retraso mental. Estas características inusuales del síndrome se explicaron cuando la región subcromosómica se aisló y se demostró que contenía un segmento en el cual la secuencia del triplete CGG estaba repetida muchas veces (CGG)<sub>n</sub>. El número de repeticiones del triplete es muy polimórfico, pero en condiciones normales es de menos de 60. Un tamaño de repeticiones entre 60 y 200 no causa un fenotipo clínico o un sitio citogenético frágil, pero es inestable y se encuentra sujeto a amplificación adicional, conduciendo a las características típicas del síndrome (figuras 2-8 y 2-9).

### Manifestaciones clínicas

Por lo general, el síndrome de retraso mental asociado a X frágil se reconoce en los niños afectados debido al retar-



## AUTOEVALUACIÓN

7. ¿Cuáles son los defectos primarios en la fenilcetonuria?

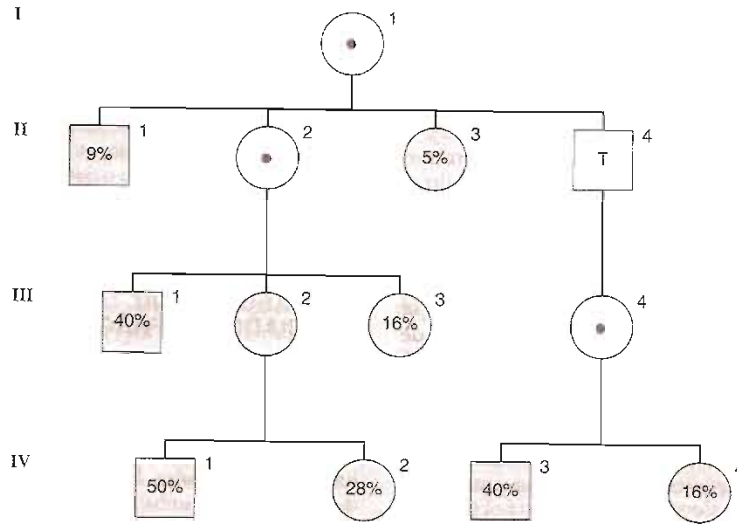
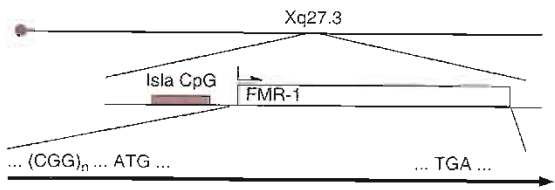


Figura 2-7. Probabilidad de síndrome de retraso mental asociado a X frágil en una genealogía artificial. Los porcentajes que se presentan, indican la probabilidad de manifestación clínica de acuerdo con la posición en la genealogía. Ya que las personas portadoras del cromosoma X anormal tienen una probabilidad de 50% de pasarlo a su descendencia, la penetrancia es el doble de los valores mostrados. La penetrancia se incrementa en cada generación sucesiva debido a la expansión progresiva de un elemento de triplete repetido (véase texto). La expansión depende de la herencia materna del alelo anormal; por tanto, las hijas de varones transmisores normales (señalados con una T en II-4) no son penetrantes. Las mujeres portadoras obligadas están señaladas con un punto central. (Reproducida con autorización de Scriver CR *et al.* [ed]: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 7th ed. McGraw-Hill, 1995.)

do del desarrollo aparente hacia los 1 a 2 años de edad, hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas, hipotonía leve y un antecedente familiar de retraso mental en los varones de la línea materna. Las mujeres afectadas suelen presentar un retraso mental leve o sólo deterioros sutiles de la capacidad visual-espacial, y el padecimiento puede no evidenciarse o diagnosticarse hasta que se sospecha después de identificar un pariente varón afectado. Éste empieza por presentar, en la infancia tardía o en la adolescencia temprana, testículos grandes y característi-

cas faciales que incluyen ligero engrosamiento de los tejidos, orejas grandes, frente y mandíbula prominentes, cara grande, y macrocefalia relativa (considerada en relación con la talla). El síndrome es muy frecuente y afecta a casi 1:1 500 y 1:1 000 varones. Prácticamente todos los varones afectados nacen de mujeres afectadas o que portan la premutación, y no hay casos bien reconocidos de nuevas premutaciones en varones o mujeres.

La herencia del síndrome de retraso mental asociado a X frágil presenta algunas características poco comunes



Genotipo	Isla CpG	... (CGG) <sub>n</sub> ...	mRNA del FMR-1
No mutante (X activo)	No metilada	$n = 30 \pm 25$	Expresado
No mutante (X inactivo)	Metilada	$n = 30 \pm 25$	No expresado
Premutación	No metilada	$55 \leq n < 200$ $n \geq 200$	Expresado
Mutación completa	Metilada		No expresado

Figura 2-8. Genética molecular del síndrome de retraso mental asociado a X frágil. El sitio citogenéticamente frágil en Xq27.3 se localiza cerca de una pequeña región del DNA, que contiene una isla CpG (véase texto) y el gen *FMR1*. En la región 5' no traducida del gen *FMR1* hay un segmento 5'-(CGG)<sub>n</sub>-3' inestable del DNA. El cuadro muestra el estado de la metilación de la isla CpG, tamaño de la repetición del triplete y expresión del mRNA del *FMR1* según el genotipo del cromosoma X. Obsérvese que el cromosoma X inactivo en las mujeres no mutantes tiene una isla CpG metilada y no expresa el mRNA del *FMR1*. Los grados de metilación y de expresión del *FMR1* en los alelos de la premutación y de la mutación completa aplican a los varones y al cromosoma X activo de las mujeres; los alelos de la premutación y de la mutación completa en el cromosoma X inactivo femenino presentarán metilación de la isla CpG y fallan en la expresión del mRNA del *FMR1*.



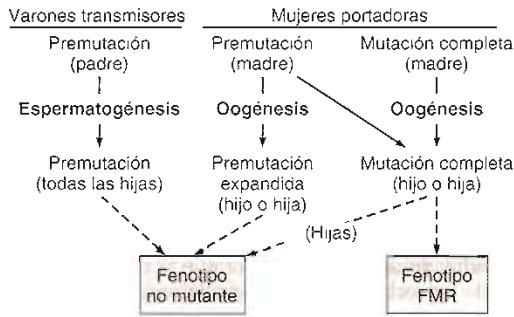


Figura 2-9. Transmisión y amplificación de repetición de triplete en el retraso mental asociado a X frágil. Las flechas continuas muestran la expansión de la repetición del triplete, la cual se cree que acontece de manera psicogénica después de la premutación o la mutación completa y se transmite a través de la línea germinal femenina. Las flechas punteadas representan las consecuencias fenotípicas potenciales. Las hijas con la mutación completa pueden no expresar el fenotipo del retraso mental asociado a X frágil, según la proporción de células en las cuales el alelo mutante se localiza en el cromosoma X inactivo. (Adaptada según Tarleton JC, Saul RA: Molecular genetic advances in fragile X syndrome. *J Pediatr* 1993; 122:169.)

y se le describe con más facilidad en términos de diagramas de riesgo empíricos (figura 2-7). La probabilidad de que una persona portadora de un cromosoma anormal manifieste características clínicas depende de la cantidad de generaciones a través de las cuales se ha transmitido el cromosoma anormal y del sexo del progenitor transmisor. Por ejemplo, los varones transmisores no penetrantes tienden a nacer de matrimonios entre parientes de la misma rama paterna y con mujeres portadoras no penetrantes. Esto se refleja en magnitudes de bajo riesgo para los hermanos y hermanas de varones transmisores: 9 y 5%, respectivamente, en comparación con 40 y 16% para los nietos y nietas maternas de éstos. Esta última observación, en la cual la penetrancia, expresividad o ambas, de una enfermedad genética parece incrementarse en las generaciones sucesivas, suele denominarse como anticipación genética.

La anticipación genética del síndrome de retraso mental asociado a X frágil se produce por la expansión progresiva del triplete repetido. Un fenómeno similar sucede en algunos trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Huntington y la ataxia espinocerebelosa (es decir, los nietos se afectan con mayor intensidad que los abuelos). Los trastornos neurodegenerativos se deben a la producción de proteínas anormales; el retraso mental asociado a X frágil se debe a la insuficiente producción de una proteína normal. Si bien difieren los mecanismos bioquímicos, las causas moleculares subyacentes de la anticipación genética son idénticas e incluyen la expansión progresiva de una repetición de triplete, inestable.

Además de la expansión de la repetición de tripletes, la anticipación genética puede tener como causa el sesgo de comprobación, que acontece cuando un padecimiento que se expresa de manera leve o variable,

primero se diagnostica en los nietos a partir de una genealogía de tres generaciones, y luego en la descendencia de los nietos, quienes se someten a exámenes y pruebas. A diferencia de la anticipación genética producida por la expansión de una repetición de tripletes, ésta afecta la penetrancia evidente más que la real.<sup>ç</sup>

## Fisiopatología

La amplificación de la repetición  $(CGG)_n$  en el sitio fraXq27.3 afecta la metilación y expresión del gen *FMR1*. Este gen y el DNA inestable causante de la expansión se ha aislado con base en su proximidad al sitio citogenético frágil en Xq27.3. El *FMR1* codifica una proteína transportadora del RNA que regula la transducción de las del mRNA transportando una secuencia característica en la que cuatro residuos de guanina pueden formar uniones intramoleculares y la denominada estructura en cuarteto G.

La repetición  $(CGG)_n$  se localiza en la región 5' no traducida del gen *FMR1* (figura 2-8). Este segmento es de longitud muy variable; la cantidad de repeticiones,  $n$ , es igual a cerca de  $30 \pm 25$  en las personas que ni están afectadas ni son portadoras del síndrome de retraso mental asociado a X frágil. En varones transmisores y mujeres portadoras no afectadas, la cantidad de repeticiones por lo general está entre 70 y 100. Los alelos con menos de 50 repeticiones son muy estables y casi siempre se transmiten sin cambio en la cantidad de repeticiones; los alelos con 55 o más repeticiones son inestables y a menudo presentan expansión después de la transmisión materna; por tanto, estas personas se dice que portan una premutación. Aunque los portadores de premutación no desarrollan el típico síndrome de retraso mental asociado a X frágil, los estudios indican que las mujeres portadoras de premutación muestran una incidencia de 20% de insuficiencia ovárica prematura, en tanto que los varones portadores tienen un aumento de riesgo para el síndrome de temblor y ataxia. En ambos casos, tal vez se explique el mecanismo mediante la expansión somática de la premutación (véase antes). El grado de expansión se correlaciona con la cantidad de repeticiones; los alelos de premutación con menos de 60 repeticiones rara vez se amplifican a una mutación completa, pero los que presentan más de 90 repeticiones casi siempre lo hacen. La cantidad de repeticiones en la mutación completa, presente en varones y mujeres afectados, siempre es mayor de 200, pero por lo general es heterogénea y sugiere que una vez que se alcanza este umbral, la amplificación adicional tiene lugar en las células somáticas.

La expansión hasta una mutación completa a partir de una premutación tiene dos efectos importantes: se interrumpe la transcripción del gen *FMR1*, y se metila el DNA en los alrededores del sitio de inicio de la transcripción de este gen. El fenotipo clínico tiene como causa la insuficiencia en la producción del *FMR1*; además, la metilación en el DNA tiene consecuencias importantes para el diagnóstico molecular. La metilación tiene lugar en el denominado islote CpG, un segmento

de algunos cientos de pares de bases corriente arriba del sitio de inicio de la transcripción del *RMF1*, el cual contiene una gran frecuencia de dinucleótidos 5'-CG-3' en comparación con el resto del genoma. La metilación de la isla CpG y la expansión del triplete repetido se pueden detectar con facilidad mediante técnicas de biología molecular que constituyen la base de las pruebas diagnósticas comunes para las personas en riesgo.

### Principios genéticos

Además de la tendencia de los alelos de premutación  $(CGG)_n$  para presentar amplificaciones subsecuentes de la longitud, la genética molecular del síndrome de retraso mental asociado a X frágil tiene algunas características muy particulares. Como se describe antes, cada persona fenotípicamente afectada porta una mutación completa definida por una cantidad de números de repeticiones mayor de 200, pero la cantidad exacta muestra considerable heterogeneidad en diferentes células y tejidos.

Las pruebas diagnósticas para el número de repeticiones de CGG por lo general se realizan en cerca de  $10^7$  linfocitos extraídos a partir de una cantidad pequeña de sangre periférica. En las personas que portan menos de 50 repeticiones, cada una de las  $10^7$  células tiene el mismo número de repeticiones. Sin embargo, en los varones y mujeres fenotípicamente afectados (es decir, los que tienen más de 200 repeticiones) muchos de estos linfocitos pueden tener diferentes repeticiones. Esta situación, a menudo mencionada como mosaïcismo somático, indica que al menos algo de la amplificación es poscigótica, lo que significa que acontece en las células del embrión en desarrollo después de la fecundación. Además de la metilación del DNA vinculada con el gen *RMF1* anormal, la metilación de muchos genes es un proceso normal durante el desarrollo y diferenciación que ayuda a regular la expresión génica. Las células en las cuales un gen particular no debe expresarse con frecuencia interrumpen la expresión génica mediante metilación. Por ejemplo, la globina sólo debe expresarse en los reticulocitos; la albúmina sólo en los hepatocitos; y la insulina sólo en las células B pancreáticas. Durante la gametogénesis e inmediatamente después de la fecundación se borran los patrones específicos de metilación característicos de las células diferenciadas sólo para restablecerse en el desarrollo fetal. Por tanto, la metilación proporciona un cambio reversible en la estructura génica que puede heredarse durante la mitosis de las células diferenciadas, y borrarse durante la meiosis a principios del desarrollo. Este tipo de alteración, un cambio fenotípico hereditario no determinado por la secuencia del DNA, se conoce como epigenético.

El análisis de las genealogías del síndrome de retraso mental asociado a X frágil revela que uno de los factores más importantes que influyen en la expresión poscigótica de un alelo con premutación es el sexo del progenitor que transmite el alelo con premutación (figuras 2-7 y 2-9). Como se comentó antes, un alelo con premutación transmitido por una mujer tiene una probabilidad proporcional a la longitud de la premutación de expandirse

hasta una mutación completa. Los alelos con premutación y una cantidad de repeticiones entre 52 y 60, pocas veces se expanden hasta una mutación completa, y los que tienen más de 90 repeticiones casi siempre lo hacen. En contraste, un alelo con premutación transmitido por un varón rara vez, si acaso alguna, se expande a una mutación completa cualquiera que sea la longitud de la repetición.

La noción de que los alelos de la misma secuencia del DNA pueden comportarse en forma muy diferente, dependiendo del sexo del padre que lo transmitió, se encuentra estrechamente relacionada con el concepto de impresión de gametos, término que se utiliza para describir la situación que ocurre cuando la expresión de un gen particular depende del sexo del padre transmisor. La impresión de gametos afecta un puñado de genes relacionados en el crecimiento fetal o placentario, lo que incluye el factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (*IGF2*) y el receptor tipo 2 para IGF (*IGF2R*); por ejemplo, el gen *IGF2* se expresa sólo en los cromosomas derivados del padre, mientras que en algunos individuos dicho gen se expresa sólo en los cromosomas derivados de la madre. Los mecanismos causantes de la impresión de gametos dependen de las modificaciones bioquímicas sobre el cromosoma, que ocurren durante la gametogénesis; estas modificaciones no afectan la secuencia real del DNA, pero se transmiten de forma estable por cierto número de divisiones celulares (es decir, que son epigenéticas y que contribuyen a la patogénesis de ciertos tipos de cáncer).



### AUTOEVALUACIÓN

11. Explicar por qué el síndrome de X frágil muestra un patrón inusual de herencia.
12. ¿Qué es la anticipación genética? Dar dos explicaciones de ésta.
13. ¿Qué es un cambio epigenético?

### NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER, ENCEFALOMIOPATÍA CON FIBRAS ROJAS RASGADAS Y OTRAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

En casi todas las células del cuerpo se lleva a cabo la indispensable tarea de transformar nutrimentos en energía, la cual tiene lugar en las mitocondrias, que son organelos subcelulares ubicuos con sus propios genomas y reglas singulares de expresión génica. En el último decenio, los defectos en una función mitocondrial se han reconocido cada vez más como origen importante de enfermedades en seres humanos, desde trastornos raros cuyo estudio ha llevado a la comprensión profunda de los mecanismos fisiopatológicos, hasta trastornos comunes como diabetes y sordera. En un nivel, las consecuen-

cias de la función mitocondrial defectuosa son predecibles y no específicas: incapacidad para generar suficiente trifosfato de adenosina (ATP) lo que conduce a acumulación de ácido láctico, debilidad y, finalmente muerte celular. No obstante, cada mitocondria contiene múltiples genomas mitocondriales; cada célula contiene múltiples mitocondrias; las necesidades de producción de energía varían de un tejido a otro y, con mayor importancia, las mutaciones en el DNA mitocondrial afectan sólo una fracción del genoma mitocondrial en un individuo dado. Debido a estas características, los defectos en la función mitocondrial se presentan clínicamente con síntomas y signos que son específicos y protéicos. Además, el DNA mitocondrial se transmite a través de los óvulos, pero no en el semen, ocasionando un patrón singular y característico de herencia.

## Manifestaciones clínicas

La neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL), descrita por primera vez por un médico alemán en 1871, se presenta como pérdida bilateral de la visión, que ocurre en adultos jóvenes, con mayor frecuencia en varones. La pérdida de la visión puede ser súbita y completa, o subaguda y progresiva, evolucionando desde escotomas centrales hasta ceguera en 1 a 2 años y por lo general, afecta ambos ojos en 1 a 2 meses. El trastorno se asocia ocasionalmente con datos neurológicos lo que incluye ataxia, disartria o síntomas de enfermedad desmielinizante y puede asociarse con anomalías en la conducción cardíaca. Los exámenes oftalmológicos muestran telangiectasias peripapilares, microangiopatía y tortuosidad vascular; en pacientes con datos neurológicos (y en ocasiones sin ellos), los estudios de imagen del SNC pueden revelar anomalías de los ganglios basales y del cuerpo estriado.

A diferencia del NOHL, la encefalomiopatía mitocondrial con fibras rojas rasgadas (EMFRR) se reconoció como una entidad clínica distinta en fechas relativamente recientes. En general, los síntomas de presentación son sacudidas periódicas y debilidad esquelética progresiva, aunque el inicio y gravedad de los síntomas es variable. El término de "fibras rojas rasgadas" se refiere al aspecto del músculo de los individuos afectados, en los cuales las mitocondrias anormales se acumulan y agregan en fibras musculares individuales. Otros síntomas pueden incluir pérdida auditiva sensitivoneural, ataxia, miocardiopatía y demencia.

## Fisiopatología

La maquinaria central que produce de energía en la mitocondria, los complejos I a V de la cadena de transporte de electrones, contiene cerca de 90 polipéptidos. La mayor parte se codifican en el genoma nuclear y al igual que las proteínas necesarias para la replicación, transcripción y transducción del genoma mitocondrial; se importan a la mitocondria después de la transducción. El genoma mitocondrial en sí mismo (mtDNA) tiene 16 569 pares de bases y codifica 13 polipéptidos que se

transcriben y transducen en la mitocondria; el mtDNA también codifica el RNA ribosomal mitocondrial y 22 variantes de tRNA mitocondrial. Los complejos I, III, IV y V de la cadena de transporte de electrones contienen subunidades que codifican tanto al mtDNA como al genoma nuclear, mientras que las proteínas que forman el complejo II están codificadas por completo en dicho genoma.

La NOHL y la EMFRR son causadas por mutaciones en mtDNA; NOHL es causada por mutaciones en un componente de la cadena de transporte de electrones, en tanto que la segunda es causada por mutaciones de tRNA mitocondrial, por lo general tRNA<sup>Lis</sup>. Así, desde una perspectiva bioquímica, NOHL es causada por una incapacidad específica para generar ATP, en tanto que EMFRR es causada por un defecto general en la síntesis de proteínas mitocondriales. Sin embargo, la fisiopatología que conduce desde la función mitocondrial defectuosa hasta anomalías orgánicas específicas no se ha determinado por completo. En términos generales, los sistemas orgánicos afectados por enfermedad mitocondrial son aquéllos en los cuales la producción de ATP desempeña una función decisiva, como el músculo esquelético y el SNC. Además, los defectos en el transporte de electrones pueden causar producción excesiva de radicales libres tóxicos, ocasionando daños por oxidación y muerte celular, lo cual puede contribuir a la demencia relacionada con la edad. Por último, varias proteínas que en condiciones normales se encuentran en la mitocondria desempeñan funciones decisivas en el control de la apoptosis; así, las anomalías primarias en la integridad mitocondrial pueden contribuir a la enfermedad tanto para reducir la producción de energía como para incrementar la muerte celular programada.

## Principios genéticos

En las proteínas mitocondriales codificadas por el genoma nuclear e importadas a la mitocondria después de la traducción, los defectos que causan enfermedades son hereditarios en forma mendeliana típica. Sin embargo, el mtDNA se transmite a través del óvulo y no del semen, en parte porque el ovocito contiene 1 000 veces más moléculas de mtDNA que el semen. Por tanto, para las enfermedades como NOHL y EMFRR, que son causadas por defectos en mtDNA, los trastornos muestran un patrón característico de herencia materna (figura 2-10) en los cuales toda la descendencia de una mujer afectada se encuentra en riesgo, pero los varones afectados nunca transmiten el trastorno.

Una segunda característica de la enfermedad causada por mutación en mtDNA es el mosaicismo natural de la mutación con células individuales. En forma típica, una sola célula contiene de 10 a 100 moléculas separadas de mtDNA; en el caso de una mutación de mtDNA, sólo una fracción de las moléculas transportará la mutación, una situación conocida como heteroplasmia. Las cifras de heteroplasmia pueden variar en forma considerable entre diferentes individuos y tejidos; además, una célula germinal primordial femenina con una

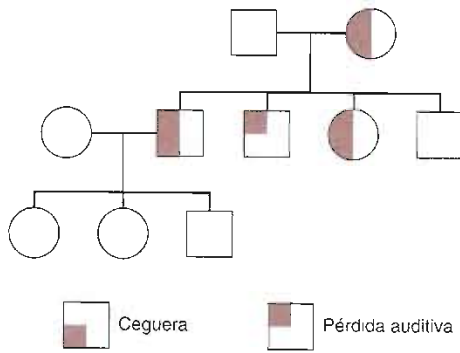


Figura 2-10. Herencia materna. Un árbol genealógico idealizado ilustra la herencia materna, la cual ocurre en enfermedades causadas por mutación en el DNA mitocondrial. Las madres transmiten el mtDNA mutado a toda su descendencia, pero los padres no lo hacen. La expresividad variable y la penetrancia reducida son la consecuencia de diferentes niveles de heteroplasma.

mezcla de moléculas de mtDNA normales y mutadas puede transmitir diferentes proporciones a los óvulos hijos (figura 2-11). Para NOHL y EMFRR, las concentraciones de mtDNA mutante pueden variar desde casi 50% hasta cerca de 90%; en general, la gravedad del trastorno se correlaciona con la extensión de heteroplasma.

Un principio final que es evidente en la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales es la interacción genética entre los genomas mitocondrial y nuclear. Uno de los mejores ejemplos es la diferencia de sexos en NOHL, la cual afecta de 4 a 5 veces más a los varones que a las mujeres. Esta observación sugiere que hay un gen en el cromosoma X que modifica la gravedad de la mutación de RNA de transferencia de Lisina (tRNA-Lys) mitocondrial y resalta la observación de que incluso el mtDNA en sí mismo codifica un grupo de componentes mitocondriales decisivos, y que la mayor parte de proteínas mitocondriales se codifican en el genoma nuclear.

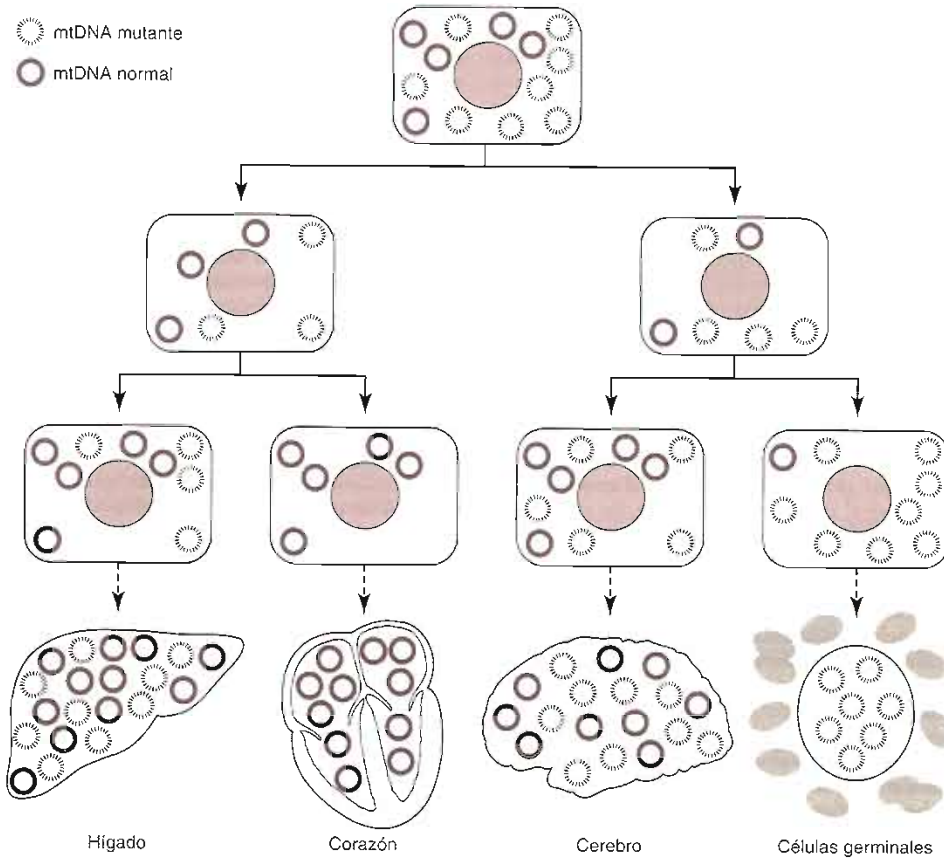


Figura 2-11. Heteroplasma y expresividad variable. La fracción de moléculas de mtDNA mutado en una célula se determina por una combinación de posibilidades aleatorias y selección al nivel celular durante el desarrollo embrionario. Los tejidos adultos son mosaicos para las células con diferentes fracciones de moléculas de mtDNA mutado, lo cual ayuda a explicar por qué la disfunción mitocondrial puede producir diferentes fenotipos y niveles de gravedad.

## SÍNDROME DE DOWN

Las características clínicas del síndrome de Down se describieron hace más de un siglo. Aunque la causa subyacente (una copia extra del cromosoma 21) se conoce desde hace más de 40 años, la secuencia completa del DNA del cromosoma 21 (unos 33 546 361 pares de bases) se estableció hace tan sólo cuatro años y hasta hace poco tiempo se está comprendiendo la relación entre el genotipo y fenotipo. El síndrome de Down representa los padecimientos aneuploides o los producidos por una desviación del complemento cromosómico normal (euploidia). El cromosoma 21 contiene poco menos de 2% del genoma total y es uno de los autosomas acrocéntricos (los otros son 13, 14, 15 y 22), lo que significa que casi todo el DNA está en un lado del centrómero. En general, la aneuploidia puede afectar parte o todo un autósoma o cromosoma sexual. La mayoría de las personas con síndrome de Down tienen 47 cromosomas (es decir, un cromosoma 21 adicional, o trisomía 21) y nacen de progenitores con cariotipos normales. Este tipo de aneuploidia por lo general se debe a la no disyunción durante la división meiótica, lo cual significa falla de dos cromosomas homólogos para separarse (desunión) entre sí durante la anafase. En contraste, los padecimientos aneuploides que afectan parte de un autósoma o cromosoma sexual deben incluir, en un mismo punto, ruptura y reunión del DNA. Los intercambios del DNA son una causa poco común pero importante del síndrome de Down y por lo general se evidencian como un cariotipo con 46 cromosomas en el cual un cromosoma 21 está unido en la vía del centrómero a otro cromosoma acro-

céntrico. Este cromosoma anormal se describe como translocación robertsoniana y a veces puede heredarse de un progenitor portador (figura 2-12). Por tanto, el síndrome de Down puede deberse a diferentes anomalías cariotípicas que tienen en común un incremento de 50% en la dosis génica para casi todos los genes en el cromosoma 21.

### Manifestaciones clínicas

El síndrome de Down se presenta en 1 de cada 700 nacidos vivos, aproximadamente, y representa cerca de un tercio de los casos de retraso mental. La probabilidad de concebir un hijo con síndrome de Down se correlaciona con el aumento de la edad materna. Sin embargo, los programas de detección identifican la mayor parte de los casos en mujeres embarazadas mayores de 35 años de edad (figura 2-13). Este hecho, junto con la relación inversa de la edad materna y el índice general de natalidad, significa que en la actualidad la mayoría de los niños con síndrome de Down nacen de mujeres mayores de 35 años. Por lo general, el padecimiento se sospecha en el periodo perinatal a partir de la presencia de características faciales y dismórficas como braquicefalia, pliegues epicánticos, orejas pequeñas, pliegues palmares transversales e hipotonía (cuadro 2-4). Alrededor de 50% de los pequeños afectados presentan defectos cardíacos congénitos que demandan atención médica en el periodo perinatal inmediato debido a problemas cardiorrespiratorios. La sospecha fundada del padecimiento en el ámbito clínico por lo general se confirma mediante cariotipificación en 2 a 3 días.

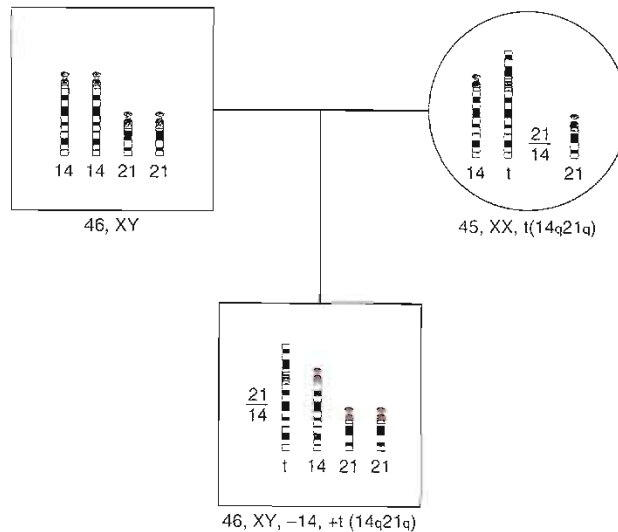


Figura 2-12. Mecanismos que originan el síndrome de Down. Una genealogía en la cual la madre todavía es fenotípicamente normal está equilibrada por una translocación robertsoniana 14;21. La madre transmite el cromosoma con la translocación y un cromosoma 21 normal a su hijo, quien también hereda un cromosoma 21 normal del padre. El síndrome de Down se debe a tres copias del cromosoma 21 en el hijo. (Adaptada según Thompson MW *et al.*: *Genetics in Medicine*. 5th ed. Saunders, 1991.)

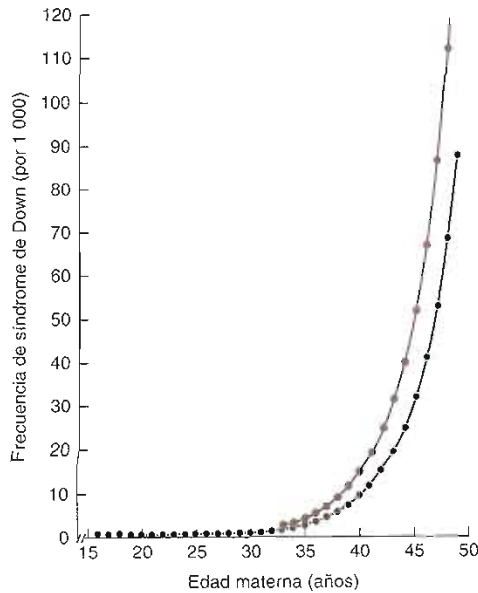


Figura 2-13. Relación del Edad materna y síndrome de Down. síndrome de Down con la edad materna. La frecuencia del síndrome de Down aumenta significativamente con el incremento de la edad materna. La frecuencia en la amniocentesis (línea y puntos cafés) es un poco superior a la correspondiente a los recién nacidos vivos (línea y puntos negros) debido a que los abortos son más frecuentes en los fetos con síndrome de Down. (Información de Scriver CR *et al.* [ed]: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. McGraw-Hill, 2001.)

Cuadro 2-4. Características fenotípicas de la trisomía 21<sup>1</sup>

Característica	Frecuencia
Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba	82%
Pliegues cutáneos en nuca	81%
Braquicefalia	75%
Articulaciones hiperextensibles	75%
Puente nasal plano	68%
Amplio espacio entre el primero y segundo dedos de los pies	68%
Manos cortas y anchas	64%
Pliegues epicánticos	59%
Quinto dedo corto	58%
Quinto dedo curvo	57%
Manchas de Brushfield (hipoplasia del iris)	56%
Pliegue palmar transversal	53%
Oreja plegada o displásica	50%
Protrusión de la lengua	47%

<sup>1</sup> Datos de Scriver CR *et al.* (editores): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. McGraw-Hill, 1995.

En el síndrome de Down se presenta una gran cantidad de anomalías menores y mayores, aunque dos personas afectadas rara vez tienen el mismo conjunto de trastornos, y muchos de ellos pueden ser únicos en individuos no afectados. Por ejemplo, la incidencia de pliegue palmar transversal en el síndrome de Down es de alrededor de 50% (10 veces mayor que la correspondiente a la población general), pero la mayoría de quienes presentan pliegues palmares transversales como única característica no tiene síndrome de Down o alguna otra enfermedad genética.

La historia natural del síndrome de Down en la infancia se caracteriza sobre todo por retardo en el desarrollo, el crecimiento e inmunodeficiencia. El retardo del desarrollo por lo general se hace evidente hacia los 3 a 6 meses de vida como una incapacidad para lograr los puntos angulares de un desarrollo apropiado para la edad, y afecta todos los aspectos de las funciones motoras y cognitivas. El coeficiente intelectual (CI) promedio está entre 30 y 70, y declina con la edad; sin embargo, entre los adultos con retraso mental hay una variación considerable en el grado del retraso mental, y muchas personas afectadas pueden vivir de manera semiindependiente. En general, las habilidades cognitivas están más afectadas que la función afectiva, y sólo una minoría con el padecimiento sufre incapacidad intensa. El retardo del crecimiento lineal es moderado y la mayoría de los adultos con el síndrome tienen estaturas entre 2 y 3 desviaciones estándar por debajo de la población general. En contraste, el crecimiento aumenta poco comparado con la población general, y la mayoría de los adultos con síndrome de Down tienen sobrepeso. Si bien el aumento de la susceptibilidad a las infecciones es una característica clínica frecuente a cualquier edad, no se ha comprendido bien la naturaleza del trastorno subyacente, y es posible detectar anomalías de laboratorio en la inmunidad humoral y celular.

Una de las características clínicas más frecuentes y alarmantes del síndrome de Down, el inicio prematuro de la enfermedad de Alzheimer, no se hace evidente sino hasta la edad adulta. Aunque la demencia franca no es clínicamente detectable en todos los adultos con este síndrome, la incidencia de cambios neuropatológicos clásicos, como placas seniles y marañas neurofibrilares, se acerca a 100% hacia los 35 años de edad. Las principales causas de morbilidad en el síndrome de Down son cardiopatía congénita, infecciones y leucemia. La esperanza de vida depende en gran medida de la presencia de cardiopatía congénita; para quienes la padecen, la supervivencia a los 10 y 30 años es de casi 60 y 50%, respectivamente, y para quienes no la tienen, de cerca de 85 y 80%, respectivamente.

## Fisiopatología

El advenimiento de los marcadores moleculares para diferentes porciones del cromosoma 21 ha proporcionado gran información sobre cuándo y cómo surge el material cromosómico adicional en el síndrome de Down, y el proyecto del Genoma Humano ha proporcionado una

lista de casi 230 genes que se encuentran en el cromosoma 21. Por otra parte, casi se desconoce la razón por la cual el incremento de la dosis génica en el cromosoma 21 produce las características clínicas del síndrome.

En la trisomía 21 (47,XX+21 o 47,XY+21) se pueden utilizar marcadores citogenéticos o moleculares que distingan entre las copias maternas y las paternas del cromosoma 21 para determinar si el óvulo o el cromosoma contribuyeron con la copia extra del cromosoma 21. No existen diferencias clínicas obvias entre estos dos tipos de personas con trisomía 21, lo cual sugiere que la impronta gamética no tiene una participación significativa en la patogénesis del síndrome de Down. Cuando es posible diferenciar ambas copias del cromosoma 21 portado por cada progenitor, por lo general se puede determinar si la no disyunción que originó un gameto anormal tuvo lugar durante la anafase de meiosis I o de la meiosis II (figura 2-14). Estudios como éste demuestran que aproximadamente 75% de los casos de trisomía 21 se deben a un cromosoma adicional materno; que alrededor de 75% de los eventos de no disyunción (maternos y paternos) acontecen en la meiosis I, y que los eventos maternos y paternos de no disyunción aumentan conforme se incrementa la edad de la madre.

Para explicar la mayor incidencia del síndrome de Down con el incremento de la edad materna se han propuesto varias teorías (figura 2-13). La mayor parte del desarrollo de la célula germinal en las mujeres se completa antes del nacimiento; los oocitos se detienen en la profase de la meiosis I (la etapa de dictioteno) durante

el segundo trimestre de la gestación. Una propuesta sugiere que, con el tiempo, en estas células se acumulan las anomalías bioquímicas que afectan la capacidad de los cromosomas pareados para desunirse normalmente y que, sin una fuente renovable de óvulos frescos, con el aumento de la edad materna se incrementa la proporción de óvulos que presentan la no disyunción. Sin embargo, esta hipótesis no explica por qué la relación entre la incidencia de trisomía 21 y la mayor edad materna vale para los eventos de no disyunción paternos y maternos.

Otra hipótesis propone que los cambios estructurales, hormonales e inmunitarios producidos en el útero con el avance de la edad propician un ambiente menos apropiado para rechazar un embrión desarrollado anormalmente. Por tanto, un útero viejo tendría más probabilidades de ayudar hasta el término a un producto de la gestación con trisomía 21 sin importar cuál de los progenitores contribuye con el cromosoma adicional. Esta hipótesis puede explicar el incremento de los errores de no disyunción paternos conforme aumenta la edad materna. Sin embargo, no explica por qué la incidencia del síndrome de Down debido a reacomodos cromosómicos (véase después) no se incrementa con el aumento de la edad materna.

Estas y otras hipótesis no se excluyen mutuamente, y es posible que una combinación de factores sea responsable de la relación entre la incidencia de la trisomía 21 y el aumento de la edad materna. Como causas posibles del síndrome de Down se han considerado diversos factores ambientales y genéticos, entre los que se incluyen

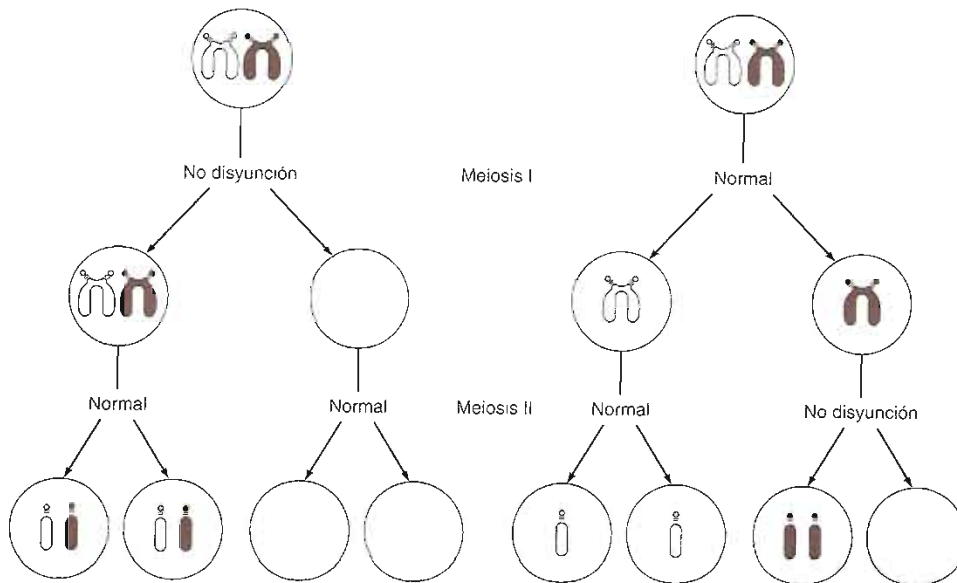


Figura 2-14. La no disyunción tiene consecuencias diferentes, esto depende de si se presenta en la meiosis I o en la II. El gameto anormal tiene dos copias de un cromosoma particular. Cuando la no disyunción tiene lugar en la meiosis I, cada una de las copias tiene su origen en cromosomas diferentes; pero cuando se presenta en la meiosis II, cada una de las copias se origina en el mismo cromosoma. Se pueden utilizar los polimorfismos citogenético y molecular para determinar la etapa y el progenitor en quien tuvo lugar la no disyunción. (Reproducida con autorización según Thompson MW *et al.*: *Genetics in Medicine*, 5th ed. Saunders, 1991.)

exposición a cafeína, alcohol, tabaco, radiación, y la probabilidad de portar uno o más genes, los cuales podrían estar predisuestos a la no disyunción. Aunque es difícil excluir todas estas posibilidades como factores menores, no hay evidencia de que alguno desempeñe una función en el síndrome de Down.

El riesgo de recurrencia de la trisomía 21 no se modifica significativamente ante la existencia de hermanos ya afectados. Sin embargo, aproximadamente 5% de los cariotipos de síndrome de Down contienen 46 en lugar de 47 cromosomas, debido a translocaciones robertsonianas que por lo general afectan al cromosoma 14 o 22. Como se mencionó antes, este tipo de anomalía no se asocia con el aumento de la edad materna; pero en cerca de 30% de los casos la evaluación citogenética de los padres pone de manifiesto uno de los denominados reacomodos equilibrados como 45,XX,+t(14q;21q). Como el cromosoma de translocación robertsoniana puede acoplarse con cualquier componente de ambos cromosomas acrocéntricos durante la meiosis, la probabilidad de una separación que dé lugar a gametos desequilibrados es alta (figura 2-15), y el riesgo de recidiva para el progenitor con el cariotipo anormal es mucho mayor que para la trisomía 21 (cuadro 2-5). Alrededor de 1% de los cariotipos del síndrome de Down presentan un mosaicismo en el cual algunas células son normales y otras anormales. Al principio, el mosaicismo somático de la trisomía 21 o de otros padecimientos aneuploides puede surgir en la etapa precigótica o poscigótica, según se trate de una no disyunción durante la meiosis o durante la mitosis, respectivamente. En el primer caso (uno en el cual se concibe un cigoto a partir de un gameto aneuploide), presuntamente el cromosoma adicional se pierde después en la mitosis en una clona de células durante la embriogénesis temprana. La serie de los fenotipos observados en el mosaico de la trisomía 21 es grande, y va

desde el retraso mental leve con características dismórficas sutiles, hasta el síndrome de Down "típico", y no se relaciona con la proporción de células anormales detectada en los linfocitos o en los fibroblastos. No obstante, en promedio, el retraso mental en la trisomía 21 de mosaicismo es más leve que en la trisomía 21 sin mosaicismo.

### Principios genéticos

Un tema fundamental en la comprensión de la relación entre un cromosoma 21 adicional y las características clínicas del síndrome de Down consiste en establecer si el fenotipo se debe a la expresión génica anormal o a una constitución cromosómica anormal. Un principio importante derivado de estudios dirigidos hacia este tema es la dosis génica, que establece que la cantidad de un producto génico producido por cada célula es proporcional a la cantidad de copias de dicho gen; en otras palabras, la cantidad de proteína producida por todos o casi todos los genes localizados en el cromosoma 21 es 150% de la normal en las células con trisomía 21, y 50% en las células con monosomía 21. Por tanto, a diferencia del cromosoma X, en los genes autosómicos no hay mecanismo alguno que opere para la compensación de dosis.

Estudios experimentales apoyan el punto de vista de que el fenotipo del síndrome de Down se produce por un incremento de la expresión de genes específicos y no por un efecto de detrimento inespecífico de aneuploidia celular. Rara vez el análisis cariotípico de una persona con síndrome de Down pone de manifiesto un reacomodo cromosómico (por lo general una translocación recíproca desequilibrada) en el cual sólo hay una cantidad muy pequeña del cromosoma 21 en tres copias por célula (figura 2-16). Estas observaciones sugieren que puede existir una región importante del cromosoma 21

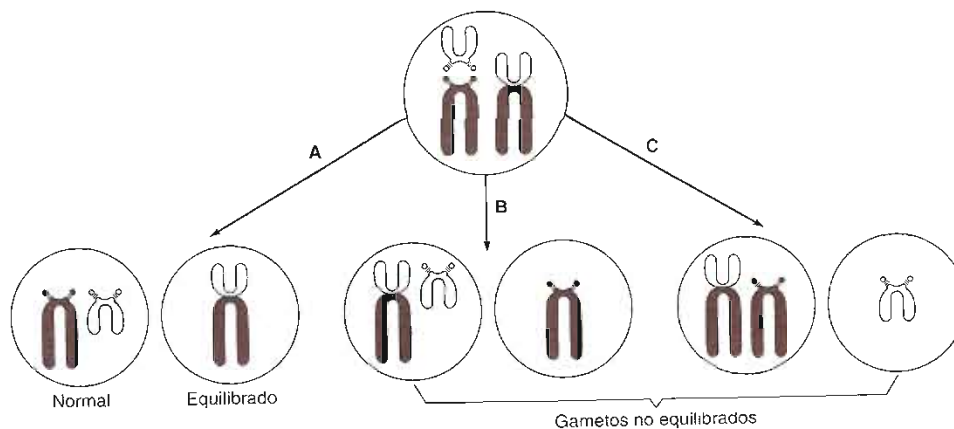


Figura 2-15. Tipos de gametos producidos durante la meiosis por un portador de translocación robertsoniana. En el portador de una translocación robertsoniana equilibrada, los diferentes tipos de separación durante la meiosis originan varias clases de gametos, entre los que se incluyen los completamente normales (A), los que originarían otros portadores de translocación equilibrada (B), y los que tendrían descendencia aneuploide (C).



**Cuadro 2-5. Riesgo de síndrome de Down según el sexo y cariotipo de los progenitores<sup>1</sup>**

Cariotipo del progenitor	Riesgo de descendencia nacida viva anormal	
	Portador femenino	Portador masculino
46,XX o 46,XY	0.5% (a los 20 años) hasta 30% (a los 30 años)	< 0.5%
Rb(Dq;21q) (la mayoría 14)	10%	< 2%
Rb(21q;22q)	14%	< 2%
Rb(21q;21q)	100%	100%

<sup>1</sup> Datos de Scriver CR et al. (editores): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 7th ed. McGraw-Hill, 1995.

que, al presentarse por triplicado, es suficiente y necesaria para producir el síndrome de Down.

La idea de que la modificación de la dosis génica de un grupo de genes estrechamente unidos puede producir un fenotipo diferente desde el punto de vista clínico está apoyada por la observación de que algunos síndromes de anomalías congénitas múltiples se deben a pequeñas deleciones intersticiales de autosomas particulares, a menudo mediadas por segmentos homólogos del DNA que contienen ambos extremos de los puntos de ruptura de las deleciones. Estas deleciones, que con frecuencia se pueden detectar sólo con técnicas citogenéti-

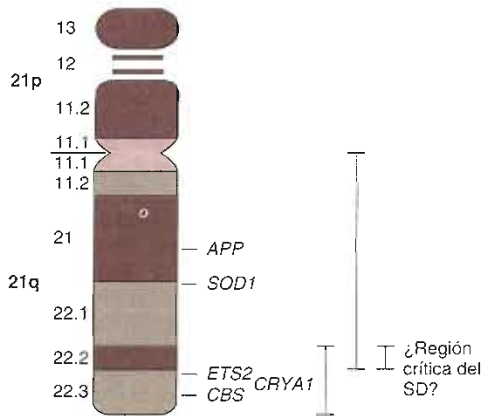
cas o moleculares especiales, producen monosomía de los genes localizados dentro del segmento perdido. Tales síndromes de gen contiguo se describen en el cuadro 2-6; no son muy frecuentes, pero han tenido una función importante en la comprensión de la fisiopatología de los padecimientos aneuploides.

Los portadores de translocaciones robertsonianas que incluyen al cromosoma 21 pueden producir algunos tipos diferentes de gametos desequilibrados (figura 2-15). Sin embargo, el riesgo empírico de que uno de tales portadores tenga un hijo con síndrome de Down es mayor que en otros padecimientos aneuploides, en parte porque los embriones con otros tipos de aneuploidía tienen más probabilidades de aborto durante las primeras etapas de su desarrollo. Por tanto, las consecuencias de la trisomía para el desarrollo embrionario y fetal son proporcionales a la cantidad de genes expresados a una magnitud de 150% de su nivel normal. Como la monosomía para el cromosoma 21 (y otros autosomas) prácticamente nunca se observa en recién nacidos vivos, una línea similar de razonamiento sugiere que una disminución de 50% en la expresión génica es más grave que un incremento de 50%. Por último, las mujeres portadoras de translocaciones robertsonianas presentan un riesgo empírico de recurrencia mucho mayor que los varones portadores, lo que sugiere: 1) la posible operación de respuestas selectivas contra la aneuploidía sobre las células gaméticas y somáticas, y 2) que la espermatogénesis es más sensible a la aneuploidía que la oogénesis.



## AUTOEVALUACIÓN

14. ¿Cuáles son las características comunes de las diversas anomalías cariotípicas que provocan el síndrome de Down?



**Figura 2-16. Región crítica del síndrome de Down (SD).** Las personas con este síndrome pocas veces tienen reacomodos cromosómicos que producen la trisomía en sólo una porción del cromosoma 21. Los genes *APP*, *SOD1*, *ETS2*, *CRYA1* y *CBS* codifican proteínas (precursor del amiloide, superóxido dismutasa, factor de transcripción Ets2, cristalina y cistationina β sintasa, respectivamente), los cuales pueden desempeñar alguna función en el síndrome de Down. El análisis de dos grupos de personas (señalados por las dos líneas verticales) sugiere que los genes causantes del síndrome se localizan en la región sobrepuesta. (Reproducida con autorización según Thompson MW et al.: *Genetics in Medicine*, 5th ed. Saunders, 1991.)

**Cuadro 2-6. Fenotipo y cariotipo de algunos síndromes de genes contiguos**

Síndrome	Fenotipo	Deleción
Síndrome de Langer-Gideon	Retraso mental, microcefalia, exostosis óseas, piel redundante	8q24.11 a q24.3
Síndrome WAGR	Tumor de Wilms, aniridia, gonadoblastoma, retraso mental	11p13
Síndrome de Prader-Willi	Retraso mental y del crecimiento, hipotonía, obesidad, hipopigmentación	15q11 a q13
Síndrome de Miller-Dieker	Retraso mental intenso, ausencia de circunvoluciones corticales (lisencefalia) y del cuerpo calloso	17p13.3

15. ¿Cuáles son las principales categorías de las anomalías en el síndrome de Down, y cuál su historia natural?
16. Explique por qué la trisomía 21 se asocia con una amplia variedad de fenotipos, desde el retraso mental leve hasta el síndrome de Down "típico".

### IMPACTO DEL PROYECTO DEL GENOMA HUMANO Y LA VARIACIÓN GENÉTICA HUMANA SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA

El principal objetivo del Proyecto del Genoma Humano es determinar la identidad y acrecentar el entendimiento de todos los genes de los seres humanos y aplicar esta información al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la humanidad.

Una colaboración internacional, en la cual el *National Human Genome Research Institute* coordinó los esfuerzos de EUA, logró marcar un hito en el año 2003 cuando se determinó la secuencia del DNA del genoma humano de aproximadamente 3 000 000 000 de nucleótidos. (Los estimados actuales colocan la longitud total del genoma humano en alrededor de 3 090 000 000 de nucleótidos, de los cuales alrededor de 2 860 000 000 se han determinado con precisión; el remanente representa telómeros, centrómeros y regiones heterocromáticas que no contienen genes.)

Por medio de la comparación de las secuencias de diferentes individuos y del estudio de las secuencias genómicas de otros organismos para determinar el grado hasta el cual cada nucleótido ha estado sujeto a restricciones evolucionarias, se harán incursiones importantes para hacer la definición de la arquitectura de la variación genética humana. Este último objetivo es el que guarda grandes promesas para un entendimiento más profundo de los mecanismos fisiopatológicos, porque las diferencias genéticas comunes son un determinante principal de susceptibilidad a enfermedades como diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y esquizofrenia. Las diferencias genéticas comunes también pueden ayudar a identificar los subgrupos de pacientes con probabilidad de que su curso sea más o menos grave y quienes pueden responder a un tratamiento particular. El último abordaje es parte del campo más grande de la farmacogenética, en el cual la variación de secuencia en los cientos de genes que influyen la absorción de fármacos, el metabolismo y la excreción es un determinante de importancia del balance entre eficacia farmacológica y toxicidad. Uno podría imaginarse, por ejemplo, que las pruebas para los diferentes nucleótidos específicos en un grupo de genes único para una situación especial, pueden ser usadas para ayudar a predecir la respuesta fisiopatológica al daño hepático por alcoholismo, el tipo de régimen usado para tratar la leucemia y desde luego, de enfermedades infecciosas como tuberculosis o infección con VIH. El último ejemplo tiene ya un apoyo, porque algunos alelos de los genes receptores de quimiocina CCR5 y CCR2, que se encuentran en 10 a 25% de la población, pueden

retrasar la evolución de las enfermedades que se asocian con VIH.

La idea de que la medición de la variación genética humana en una escala de genoma amplio podría brindar una percepción de las enfermedades comunes como hipertensión, esquizofrenia y cáncer, enfatiza la perspectiva de que hay un espectro de enfermedad genética de los raros padecimientos heredados de manera mendeliana (que han sido el objetivo principal de este capítulo) a las así llamadas enfermedades genéticas complejas o multifactoriales, para las cuales la incidencia de la enfermedad está influenciada por una combinación de genes, ambiente y oportunidad. Identificar los componentes genéticos de las enfermedades multifactoriales es un objetivo importante del campo de la epidemiología genética, en el cual los diseños de estudios basados en epidemiología se aplican a poblaciones cuya estructura familiar es incierta o desconocida, y la medición del SNP en los genes del candidato se trata como factor hipotético de riesgo. Por ejemplo, el alelo  $\epsilon$ -4 del gen de la apolipoproteína E (*APOE4*), se encuentra en aproximadamente 15% de la población y aumenta el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria alrededor de dos veces. Este efecto relativamente pequeño se puede detectar tan sólo en estudios epidemiológicos cuidadosos, pero es probable que actúe de manera aditiva con otros genes de manera que la medición simultánea del SNP en múltiples genes tendrá un gran efecto predictivo sobre la probabilidad de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria.

En tanto los métodos técnicos para la edición del SNP se vuelven más eficaces, será posible medir la variación en cientos, miles o decenas de miles de SNP en muestras de cada paciente como una prueba rutinaria de laboratorio. Aunque la variación genética a los 10 000 SNP en un solo individuo parece como un número muy grande de pruebas desde una perspectiva, es responsable tan sólo de una fracción de la variación genética total entre cualquiera de dos individuos elegidos al azar. Este punto se puede apreciar fácilmente al considerar que la cifra promedio de variación nucleotídica entre dos individuos elegidos al azar es alrededor de 1 en 1 000 nucleótidos, pero existen cerca de 3 000 000 000 de nucleótidos en el genoma humano. Por tanto, 10 000 SNP por individuo, únicamente muestra más o menos 0.3% del total de la variación genética presente. No obstante, este abordaje es una estrategia poderosa para valorar la variación genética humana, porque la historia de las poblaciones humanas es tal, que la mayor parte del SNP está presente en los así llamados bloques haplotipo, de tal manera que la identidad de un SNP se puede usar para predecir la identidad de los SNP adyacentes.

El tamaño de los bloques haplotipo dentro del genoma humano está sumamente deformado y puede variar desde varios miles hasta varios millones de nucleótidos. Además, el fenómeno general de los bloques haplotipo en el que la frecuencia de población de una región cromosómica con un grupo específico de SNP es diferente de lo que se predijera para la frecuencia de población de SNP individuales, es un ejemplo específico de desequilibrio de conexión. Uno de los objetivos del Proyecto del

Genoma Humano en la actualidad, es determinar los patrones del desequilibrio de conexión y los bloques haplotipo para todo el genoma humano en diferentes poblaciones. Esta información permitiría que se realizaran estudios epidemiológicos de casos control donde los así llamados SNP etiquetados como haplotipos (que predicen la presencia de bloques de haplotipo) se examinen en una escala de genoma amplio. Este abordaje representa el diseño de un estudio conocido como "asociación de genoma total" y ofrece el potencial de un mejor entendimiento, diagnóstico y, a la larga, el tratamiento de una gran cantidad de enfermedades humanas.



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para las respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 1

Un niño de cuatro años de edad es llevado a la sala de urgencias con dolor y aumento de volumen en el muslo derecho después de una caída en su hogar. Una radiografía muestra fractura aguda del fémur derecho. Al interrogar a la madre revela que el niño ha tenido otras dos fracturas (húmero y tibia izquierdos), ambos con traumatismos mínimos. Hay antecedentes familiares notables en el padre del niño de problemas óseos durante la infancia, que mejoran conforme llegó a la edad adulta. Se sospecha el diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

#### Preguntas

- ¿Cuáles son los cuatro tipos de osteogénesis imperfecta?, ¿de qué forma se transmiten genéticamente?
- ¿Cuáles son los dos tipos más probables en este paciente?, ¿cómo podrían distinguirse clínicamente?
- Los estudios adicionales dieron como resultado el diagnóstico de osteogénesis imperfecta tipo I, ¿cuáles son las características clínicas que podría esperar el niño en su vida adulta?
- ¿Cuál es la patogénesis de la enfermedad de este paciente?

### CASO 2

Una mujer joven es enviada para asesoría genética. Ella tiene un niño de tres años de edad con retardo en el desarrollo e hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas. El pediatra diagnosticó retraso mental asociado a X frágil. A la fecha ella está embarazada de su

segundo hijo de 14 semanas de gestación. No hay antecedentes familiares de importancia.

#### Preguntas

- ¿Cuál es la mutación genética causante del retraso mental asociado a X frágil?, ¿cómo es que éste causa el síndrome clínico de retardo en el desarrollo, hiperextensibilidad articular, testículos grandes y anomalías faciales?
- ¿Cuál de los padres es el probable portador de la mutación genética? Explique por qué la madre y los abuelos no están afectados fenotípicamente.
- ¿Cuál es la probabilidad de que el niño en gestación se vea afectado?

### CASO 3

Una mujer de 40 años de edad, recién casada y embarazada en fechas recientes por primera ocasión, acude a la clínica para preguntar la posibilidad de tener un "niño con síndrome de Down".

#### Preguntas

- ¿Cuál es la frecuencia del síndrome de Down en la población general?, ¿cuáles son algunas de las características clínicas comunes?
- ¿Cuáles son las principales anomalías genéticas asociadas con síndrome de Down?, ¿cómo pueden estas anomalías conducir a las características clínicas del síndrome?
- ¿Cómo podría contribuir la edad de esta mujer en el riesgo de tener un niño con síndrome de Down?

### CASO 4

Una recién nacida descendiente de judíos yemenitas es llevada a la clínica pediátrica. Las pruebas de detección para fenilcetonuria fueron sugestivas de la enfermedad.

#### Preguntas

- ¿Cuál es la frecuencia de fenilcetonuria en la población general?, ¿cómo puede diferir el riesgo entre grupos étnicos?
- ¿Cuál es el defecto primario en la fenilcetonuria?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de fenilcetonuria?, ¿cuál es la fisiopatología subyacente?
- ¿Cómo puede tratarse la fenilcetonuria?
- Cuándo esta niña alcance la edad reproductiva, ¿qué debe decirsele acerca de los riesgos para su hijo en caso que se embarace?

## REFERENCIAS

### Generales

- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Genetics in Medicine*, 6th ed. Saunders, 2001.
- Scriver C *et al.* (editors): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. 8th ed. McGraw-Hill, 2001.

### Osteogénesis imperfecta

- Byers PH: Osteogenesis imperfecta: Perspectives and opportunities. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:603.
- Lund AM *et al.*: Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. *Acta Paediatr* 1997;86:711.
- Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens and collagen-related diseases. *Ann Med* 2001;33:7.
- Rauch F, Glorieux FH: Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004;363:1377.
- Willing MC *et al.*: Premature Cln termination is a unifying mechanism for COL1A1 null alleles in osteogenesis imperfecta type I cell strains. *Am J Hum Genet* 1996;59:799.

### Fenilcetonuria

- Blau N, Scriver CR: New approaches to treat PKU: How far are we? *Mol Genet Metab* 2004;81:1.
- Enns GM *et al.*: Molecular correlations in phenylketonuria: Mutation patterns and corresponding biochemical and clinical phenotypes in a heterogeneous California population. *Pediatr Res* 1999;46:594.
- Hanley WB: Adult phenylketonuria. *Am J Med* 2004;117:590.
- Koch R *et al.*: The Maternal Phenylketonuria International Study: 1984–2002. *Pediatrics* 2003;112:1523.

### Retraso mental asociado a X frágil

- Chirazzi P *et al.*: Understanding the biological underpinnings of fragile X syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:559.
- Darnell JC *et al.*: Fragile X mental retardation protein targets G quartet mRNAs important for neuronal function. *Cell* 2001;107:489.
- Hagerman PJ, Hagerman RJ: Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10:25.
- Kooy RF *et al.*: Fragile X syndrome at the turn of the century. *Mol Med Today* 2000;6:193.

### NOHL, EMFRR y otras enfermedades mitocondriales

- Chalmers RM, Schapira AH: Clinical, biochemical and molecular genetic features of Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1999;1410:147.
- Dahl HH, Thorburn DR: Mitochondrial diseases: Beyond the magic circle. *Am J Med Genet* 2001;106:1.
- Delgado-Escueta AV *et al.*: Advances in the genetic of progressive myoclonus epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106:129.
- DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Am J Med Genet* 2001;106:18.
- Graeber MB, Muller U: Recent developments in the molecular genetics of mitochondrial disorders. *J Neurol Sci* 1998;153:251.
- Shoffner JM, Wallace DC: Oxidative phosphorylation diseases. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. Scriver CR *et al.* (editors). McGraw-Hill, 2000.
- Thorburn DR, Dahl HH: Mitochondrial disorders: Genetics, counseling, prenatal diagnosis and reproductive options. *Am J Med Genet* 2001;106:102.

### Síndrome de Down

- Antonarakis SE *et al.*: Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004;5:725.
- Epstein CJ: Down syndrome. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. Scriver CR *et al.* (editors). McGraw-Hill, 2000.
- Gardiner K, Davisson M: The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol* 2000;1:1.
- Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280.
- Reeves RH *et al.*: Too much of a good thing: Mechanism of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 2001;17:83.

### Proyecto del Genoma Humano y variación genética humana

- Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—A primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512.
- Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000;405:847.
- Song Y *et al.*: Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *An Intern Med* 2004; 141:137.
- Wall JD, Pritchard JK: Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet* 2003;4:587.
- Sondervan KT, Cardon LR: The complex interplay among factors that influence allelic association. *Nat Rev Genet* 2004;5:89.

## Trastornos del sistema inmunitario

Jeffrey L. Kishiyama, MD

<b>ADA</b>	Adenosina desaminasa	<b>LAK, célula</b>	Célula asesina activada por linfoquina
<b>ADCC</b>	Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos	<b>LPS</b>	Lipopolisacárido
<b>APC</b>	Célula presentadora de antígeno	<b>MHC</b>	Complejo principal de histocompatibilidad
<b>BTK</b>	Tirosina cinasa de Bruton	<b>NADPH</b>	Fosfato de dinucleótido nicotinamida y adenina
<b>cAMP</b>	Monofosfato de adenosina cíclico	<b>NK, células</b>	Células asesinas naturales
<b>CD</b>	Grupos de diferenciación	<b>PAF</b>	Factor activador de plaquetas
<b>CD4</b>	Linfocitos T cooperadores	<b>PGD</b>	Prostaglandina D
<b>CD8</b>	Linfocitos T supresores o linfocitos T citotóxicos	<b>PNP</b>	Fosforilasa de la nucleósido purina
<b>CJ</b>	Cinasa de Janus	<b>PTC</b>	Proteína tirosina cinasa
<b>CTL</b>	Linfocito citotóxico	<b>RAG</b>	Gen activador de la recombinación
<b>CXCR5</b>	Subfamilia CXC del receptor 5 de quimiocina	<b>RANTES</b>	Quimiocina regulada con la expresión y secreción de la activación T normal
<b>EICG</b>	Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave	<b>RAST</b>	Prueba radioalergoabsorbente
<b>Fab</b>	Fragmento de unión al antígeno	<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>Fc</b>	Fragmento cristalizante	<b>TCR</b>	Receptor de células T
<b>FcεRI</b>	Receptor de alta afinidad para IgE	<b>T<sub>H</sub>1</b>	Subconjunto 1 de los linfocitos T cooperadores
<b>FcγR</b>	Receptor γ para Fc	<b>T<sub>H</sub>2</b>	Subconjunto 2 de los linfocitos T cooperadores
<b>GM-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>ICAM-1</b>	Molécula de adhesión intercelular tipo 1	<b>TSH</b>	Hormona estimulante de la tiroides
<b>IDCGX</b>	Inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X	<b>V-CAM-1</b>	Molécula 1 de adhesión de célula vascular
<b>IFN-γ</b>	Interferón γ	<b>VHS</b>	Virus del herpes simple
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina	<b>VHZ</b>	Virus del herpes zoster
<b>IgIV</b>	Inmunoglobulina intravenosa	<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>IL-1, IL-2, etc.</b>	Interleucina 1, interleucina 2, etc.	<b>VIP</b>	Péptido intestinal vasoactivo
		<b>VPH</b>	Virus del papiloma humano
		<b>ZAP-70</b>	Proteintirosina cinasa ZAP-70

La función del sistema inmunitario consiste en proteger al huésped de la invasión de organismos extraños mediante la distinción entre lo "propio" y lo "no propio". Tal sistema es necesario para sobrevivir. Un sistema inmunitario en buen funcionamiento no sólo protege al huésped de factores externos como microorganismos o toxinas, también previene los ataques de factores endógenos como tumores y fenómenos autoinmunitarios. La disfunción o deficiencia de los componentes de este sistema causa diversas enfermedades clínicas de expresión y gravedad variadas, que van desde la enfermedad atópica a la artritis reumatoide, inmunodeficiencia combinada grave, o cáncer. Este capítulo introduce a la intrincada fisiología del sistema inmunitario y a las anomalías que originan enfermedades por hipersensibilidad e inmunodeficiencia.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

#### ANATOMÍA

##### Células del sistema inmunitario

El sistema inmunitario consta de componentes específicos e inespecíficos con funciones diferentes, e incluso redundantes. Los sistemas inmunitarios mediados por anticuerpos y por células proporcionan la especificidad y memoria de los antígenos antes enfrentados. El componente celular inespecífico lo constituyen las células fagocíticas,

en tanto que las proteínas del complemento son los principales factores plasmáticos inespecíficos. A pesar de la falta de especificidad, estos componentes son fundamentales, ya que en gran medida tienen la responsabilidad de la inmunidad natural a un gran conjunto de microorganismos ambientales. El conocimiento de los componentes y la fisiología de la inmunidad normal es fundamental para entender la fisiopatología de las enfermedades del sistema inmunitario.

Los principales componentes celulares del sistema inmunitario son los monocitos, macrófagos, linfocitos, y la familia de las células granulocíticas, entre las cuales se incluyen neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Los fagocitos mononucleares tienen una función central en la respuesta inmunitaria. Los macrófagos tisulares provienen de los monocitos sanguíneos. Los macrófagos fagocitan el antígeno en respuesta a la estimulación antigénica, en seguida lo procesan y lo presentan a los linfocitos T de una manera reconocible. Los macrófagos activados secretan enzimas proteolíticas, metabolitos activos del oxígeno (incluyendo anión superóxido y otros radicales de oxígeno), metabolitos del ácido araquidónico, monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), y citocinas como la interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral (TNF), entre otros. Muchas células dendríticas epiteliales (p. ej., las células de Langerhans, los oligodendrocitos) son de linaje monocito y funcionan para procesar y transportar el antígeno desde las superficies de la piel, respiratorias y gastrointestinales hasta los tejidos linfoides regionales.

Los linfocitos son responsables del reconocimiento específico inicial del antígeno y para la memoria inmunológica, características de la inmunidad adaptable. Se dividen funcional y fenotípicamente en linfocitos B derivados de la bursa y linfocitos T derivados del timo. Morfológicamente, los linfocitos B y T no se pueden distinguir uno de otro de manera visual bajo el microscopio, pero la citometría de flujo y el fenotipo por inmunoanálisis mediante el reconocimiento de los marcadores celulares de superficie y los grupos de diferenciación (marcadores CD) pueden distinguir entre los dos. Aproximadamente 75% de los linfocitos sanguíneos circulantes son linfocitos T y entre 10 y 15% linfocitos B; el resto son linfocitos no-B no-T y éstos con frecuencia se mencionan como "células nulas".

Las células nulas incluyen cierta cantidad de diversos tipos celulares, incluyendo un grupo denominado células asesinas naturales (NK). Estas células se diferencian de otros linfocitos en que son un poco más grandes, con un nucléolo en forma de riñón, y tienen una apariencia granulosa (linfocitos granulocitos grandes). Las células NK pueden enlazar la IgG debido a que tienen un receptor de membrana para la molécula de IgG (FcγR). La citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (ADCC) sucede cuando un microorganismo o célula está recubierta por un anticuerpo y es destruido por la célula NK. De manera opcional, la célula NK puede destruir las células infectadas con virus o las células tumorales sin recubri-

miento de anticuerpo. Otras características de las células NK incluyen el reconocimiento de los antígenos sin restricciones de histocompatibilidad, la carencia de memoria inmunitaria, y la regulación de la actividad mediante citocinas y metabolitos del ácido araquidónico.

Los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos) son células granulocíticas que se originan en la médula ósea y circulan en sangre y tejidos. Su función principal es la fagocitosis inespecífica de antígeno y la destrucción de partículas y microorganismos extraños. Contienen gránulos citoplásmicos llenos con enzimas degradantes y producen también metabolitos oxidativos con potentes propiedades antimicrobianas como el peróxido de hidrógeno, superóxido y haluro de ácido. La presencia de receptores Fcγ en la superficie de los neutrófilos también facilita la depuración de los microbios opsonizados a través del sistema reticuloendotelial.

Los eosinófilos se encuentran con frecuencia en tejidos inflamados o en los sitios de reactividad inmunitaria, y tienen una función importante en la defensa del huésped contra los parásitos. A pesar de muchas similitudes funcionales compartidas con los neutrófilos, los eosinófilos son mucho menos eficientes que los neutrófilos en la fagocitosis. Sin embargo, en la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias durante el asma, las proteínas citotóxicas derivadas del eosinófilo (entre las que se incluyen proteína básica principal; mediadores lipídicos, p. ej., el leucotrieno C4; radicales de oxígeno y citocinas, p. ej., IL-3), pueden lesionar el epitelio respiratorio y potenciar la respuesta alérgica.

Los basófilos tienen una función importante en las respuestas alérgicas inmediatas y de fase tardía. Estas células liberan muchos de los potentes mediadores de las enfermedades inflamatorias alérgicas entre los que se incluyen histamina, leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador de plaquetas (PAF), con efectos importantes en la vasculatura y en la respuesta inflamatoria. Los basófilos están en la circulación, tienen receptores de alta afinidad para IgE (FcεRI) y median las respuestas inmediatas de hipersensibilidad (alérgicas).

El epitelio, igual que la piel, se ha considerado durante mucho tiempo una mera barrera entre los ambientes externo e interno. Por ejemplo, el epitelio que recubre las vías respiratorias superiores e inferiores contiene cilios que retiran secreciones superficiales y, así, evitan la penetración de materia extraña. Se ha demostrado que el epitelio también puede cumplir funciones inmunitarias: como son presentar el antígeno y producir citocinas como el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF), la IL-6 y la IL-8. Algunas de estas citocinas pueden reclutar neutrófilos y prolongar la supervivencia de los eosinófilos. Las células epiteliales pueden producir óxido nítrico, mismo que tiene efectos vasodilatadores y broncodilatadores, y participan en la neurotransmisión, defensa inmunitaria, citotoxicidad, regulan la frecuencia del movimiento ciliar, y la secreción de moco.

## Órganos del sistema inmunitario

En las defensas del huésped participan diversos tejidos y órganos, y éstos se clasifican funcionalmente como el sistema inmunitario. En los mamíferos, los principales órganos linfoides son el timo y la médula ósea.

Todas las células del sistema inmunitario tienen su origen en la médula ósea. Las células progenitoras pluripotenciales se diferencian en poblaciones de linfocito, granulocito, monocito, eritrocitos y megacariocito. En los humanos, los linfocitos B —células productoras de anticuerpos— se convierten en células inmunocompetentes mediante una maduración temprana independiente del antígeno que tiene lugar en la médula ósea. Las deficiencias o disfunciones de las células progenitoras pluripotenciales o de las diversas líneas celulares que se desarrollan a partir de ellas, pueden provocar trastornos por insuficiencia inmunitaria con expresión e intensidad variables.

El timo proviene de la tercera y cuarta bolsas faríngeas y funciona para producir linfocitos T; es el sitio de la diferenciación inicial del linfocito T. La estructura reticular de la glándula permite que una cantidad importante de linfocitos migre a través de ella para convertirse en células plenamente inmunocompetentes derivadas del timo. Se seleccionan primero las células T en desarrollo en la corteza del timo por su capacidad para identificar péptidos propios (p. ej., el complejo principal de histocompatibilidad [MHC]). En una selección negativa subsecuente, las células T que reconocen de manera ávida a los autopéptidos se destruyen, removiendo así los clones autorreactivos dañinos. En algunos modelos murinos, se pueden desarrollar enfermedades autoinmunitarias como lupus eritematoso sistémico en ratones con vías apoptóticas defectuosas (muerte celular programada) en células T que reconocen el autoantígeno. El timo también regula la función inmunitaria mediante la secreción de múltiples hormonas promotoras de la diferenciación del linfocito T y fundamentales para la inmunidad mediada por el linfocito T.

En los mamíferos, los ganglios linfáticos, el bazo y el tejido linfoide asociado al intestino son órganos linfoides secundarios conectados por la sangre y los vasos linfáticos. A través de estos vasos los linfocitos circulan y recirculan, responden al antígeno y diseminan la experiencia específica de esta exposición antigénica a todas las partes del sistema linfoide.

Los ganglios linfáticos están estratégicamente ordenados en la totalidad de la vasculatura y son los principales órganos del sistema inmunitario que localizan e impiden la diseminación de la infección; tienen una trama de células reticulares y fibras que integran una corteza y una médula. En la corteza (folículos y centros germinales) y en la médula se encuentran los linfocitos B, los precursores de las células productoras de anticuerpos, o células plasmáticas. Los linfocitos T se encuentran sobre todo en las regiones medulares y paracorticales del ganglio linfático (figura 3-1).

El bazo está dividido, funcional y estructuralmente, en regiones del linfocito B y del linfocito T similar a las

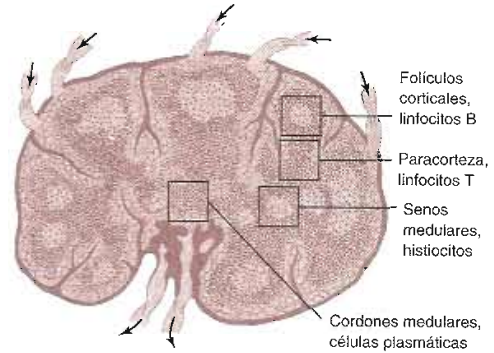


Figura 3-1. Anatomía de un ganglio linfático normal. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3rd ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Copyright © 1998 por McGraw-Hill Companies, Inc.)

de los ganglios linfáticos; este órgano filtra y procesa los antígenos presentes en la sangre.

El tejido linfoide asociado al intestino incluye las amígdalas, placas de Peyer del intestino delgado y el apéndice. Estos tejidos tienen una separación en regiones dependientes del linfocito B y regiones dependientes del linfocito T. Las respuestas mucosas inmunitarias tienden a generar IgA específica de antígeno, y con algunos antígenos administrados de forma oral, puede presentarse anergia de las células T o tolerancia, más que estimulación inmunitaria.

Las vías neuronales, entre las que se incluyen los nervios simpáticos, parasimpáticos y sensitivos periféricos, pueden tener funciones en la inflamación. Desde hace decenios se identificaron las respuestas simpática y parasimpática en las vías respiratorias nasales y en los pulmones. En fechas recientes se descubrió la función de los neuropéptidos como el neuropéptido Y, la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y el péptido intestinal vasoactivo que tiene influencia en el tono vascular, la actividad del músculo liso en las vías respiratorias, la permeabilidad vascular, la resistencia de la vía respiratoria nasal, la quimiotaxis celular, la expresión de las citocinas, el crecimiento epitelial y de los fibroblastos, y la secreción de moco.

## Mediadores inflamatorios

Los mediadores se liberan o se generan durante las respuestas inmunitarias para coordinar y regular las actividades celulares inmunitarias, para generar respuestas fisiológicas o citotóxicas. La cascada de complemento consiste en proteínas plasmáticas activadas por la formación de un complejo inmunitario (antígeno-anticuerpo) o ser desencadenada por algunas proteínas microbianas de superficie. Por medio de la activación proteolítica, la cascada de complemento genera proteínas que mejoran la opsonización, la fagocitosis y la citólisis de los micro-

Cuadro 3-1. Citocinas y sus funciones

Citocina	Fuente celular principal	Efecto principal
IFN- $\gamma$	Células T, células NK	Regulación hacia arriba de la adhesión y moléculas MHC, aumento de macrófago y actividad APC
IL-1	Macrófago	Pirógeno endógeno, activación celular endotelial, induce reactantes de fase aguda
IL-2	Células T	Factor de crecimiento de células T y factor regulatorio, activación de célula B y célula NK
IL-3	Células T	Factor de crecimiento hematopoyético
IL-4	Células T, células cebadas	Induce síntesis de IgE, respuestas de T <sub>H</sub> 2
IL-5	Células T	Activación eosinófila y factor de crecimiento, factor de activación de célula B
IL-6	Macrófagos, células T, células endoteliales	Induce síntesis de Ig y reactantes de fase aguda
IL-7	Médula ósea	Crecimiento de células B y T y factor de diferenciación
IL-8	Macrófago, neutrófilos, células endoteliales y epiteliales	Factor de leucocito quimiotáctico
IL-10	Células T, macrófagos	Inhibe la presentación de antígeno, respuestas de citocina
IL-12	Macrófago	Induce respuestas de T <sub>H</sub> 1
IL-13	Células T, células cebadas	Induce respuestas de IgE
GM-CSF	Macrófagos, células T	Factor de crecimiento hematopoyético para neutrófilos y macrófagos
TGF- $\beta$	Plaquetas	Modulador inmunitario para leucocitos, factor de crecimiento tisular para cicatrización de heridas
TNF- $\alpha$	Macrófago, célula T	Pirógeno endógeno; activa neutrófilos, células endoteliales y reactantes de fase aguda; promueve angiogénesis y coagulación

bios. Curiosamente, las deficiencias heredadas de los componentes tempranos de la cascada de complemento clásica (C1, C4, C2) se asocian con enfermedad autoinmunitaria mediada por complejo inmunitario. Las deficiencias de C3 en particular se asocian con aumento de riesgo de infección, y las deficiencias de los últimos componentes clásicos (C5, C9) están asociadas con infecciones recurrentes de especies de *Neisseria*. Las citocinas son mediadores solubles, producidos después de la estimulación inmunitaria, que modulan las reacciones inmunitarias e inflamatorias. Actúan en forma local o sistémica y son redundantes en sus acciones (cuadro 3-1).

- ¿Cuál es la función de los eosinófilos en el sistema inmunitario, y cuáles son algunos de los productos que secretan?
- ¿Cuál es la función de los basófilos en el sistema inmunitario, y cuáles son algunos de los productos que secretan?
- ¿Cuál es la función de las células epiteliales en el sistema inmunitario, y cuáles son algunos de los productos que secretan?
- ¿Cuáles son los órganos linfoides primarios y secundarios, y qué función desempeñan en el funcionamiento apropiado del sistema inmunitario?



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los componentes específicos e inespecíficos de la respuesta celular y no celular en el sistema inmunitario?
- ¿Cuál es la función de los macrófagos en el sistema inmunitario, y cuáles son algunos de los productos secretados por éstos?
- ¿Cuáles son las categorías de los linfocitos y cómo se distinguen?
- ¿Cuál es la función de los linfocitos en el sistema inmunitario, y cuáles son algunos de los productos que secretan?

## FISIOLOGÍA

### 1. INMUNIDAD INNATA Y DE ADAPTACIÓN

Los organismos vivos presentan dos niveles de respuesta contra la invasión externa: un sistema innato de inmunidad natural y un sistema de adaptación adquirido. La inmunidad innata se presenta desde el nacimiento, se moviliza con rapidez y su actividad es inespecífica. La superficie de la piel sirve como la primera línea de defensa del sistema inmunitario innato, en tanto que enzimas, vía alterna del sistema del complemento, proteínas de fase aguda, célu-



Las NK y citocinas proporcionan barreras de protección adicionales. El sistema inmunitario de adaptación evolucionó en los organismos superiores, y reacciona al encuentro con agentes extraños que evaden o penetran las defensas inmunitarias innatas. El sistema inmunitario de adaptación se caracteriza por la especificidad para los agentes extraños individuales y por la memoria inmunitaria, lo cual intensifica la respuesta durante los encuentros subsecuentes con los mismos antígenos, o con aquéllos estrechamente relacionados con éstos. La introducción de un estímulo en el sistema inmunitario de adaptación desencadena una secuencia compleja de eventos, activando linfocitos, producción de anticuerpos y células efectoras y, por último, la eliminación del microorganismo incitante.

## 2. ANTÍGENOS (Inmunógenos)

A las sustancias extrañas capaces de inducir una respuesta inmunitaria se les denomina **antígenos** o **inmunógenos**. La antigenicidad (immunogenicidad) significa que la sustancia puede reaccionar con los productos del sistema inmunitario de adaptación (es decir, los anticuerpos o receptores de células T). Los agentes extraños complejos tienen múltiples y diferentes componentes inmunogénicos. Se estima que el sistema inmunitario humano puede responder de  $10^7$  a  $10^9$  antígenos diferentes, un repertorio increíblemente diverso. La mayor parte de los antígenos son proteínas, aunque los carbohidratos puros también pueden ser antígenos. La respuesta inmunitaria a un antígeno particular puede depender de la vía de entrada de la sustancia extraña. Las sustancias transportadas por la sangre normalmente se retiran en el bazo. Los antígenos que ingresan a través de la piel pueden provocar una respuesta inflamatoria local que involucra los vasos linfáticos aferentes y los ganglios linfáticos regionales. La entrada de los agentes a través de las superficies mucosas (sistemas respiratorio o gastrointestinal) estimula la producción de anticuerpos locales. Los antígenos solubles son transportados a los tejidos linfáticos regionales a través de vasos linfáticos aferentes y otros antígenos son llevados por células dendríticas fagocíticas. Los órganos linfoides periféricos regionales y el bazo son sitios para respuestas inmunitarias concentradas al antígeno por la recirculación de linfocitos y de células presentadoras de antígeno (APC). Por lo menos 10 receptores humanos semejantes a Toll contribuyen a la inmunidad innata por medio del reconocimiento de las secuencias microbianas comunes, como liposacárido (LPS) y de la activación de cascadas que desencadenan respuestas inmunitarias específicas.

## 3. RESPUESTA INMUNITARIA

La función principal del sistema inmunitario es discriminar lo propio de lo no propio y eliminar la sustancia extraña (figura 3-2). Para el reconocimiento y eliminación

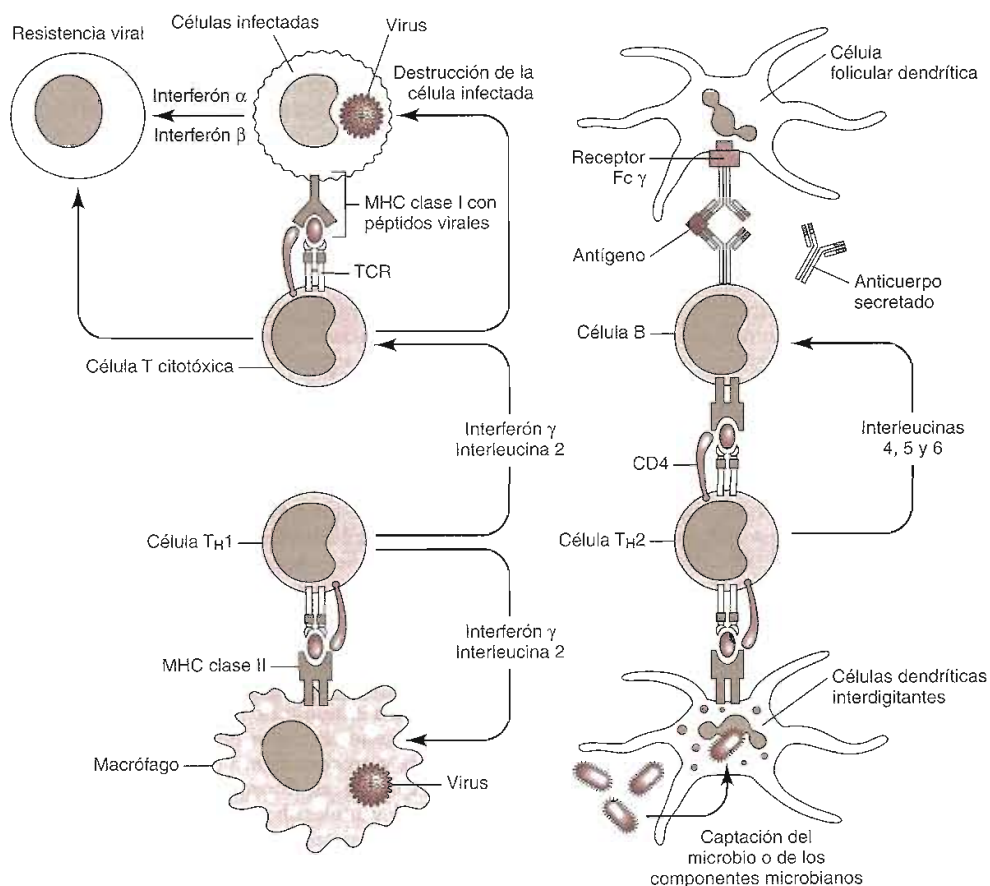
subsiguiente de los antígenos extraños se necesita una red compleja de células, órganos y factores biológicos especializados. Estas interacciones celulares complejas requieren microambientes especializados, en los cuales las células puedan colaborar en forma eficiente. Tanto las células T como las B necesitan migrar a todo el cuerpo para incrementar la probabilidad de encontrar un antígeno con el cual tengan especificidad. Por lo general, las respuestas inmunitarias a los antígenos transportados en la sangre se inician en el bazo, mientras que las respuestas tisulares a microorganismos ocurren en los ganglios linfáticos locales. Los antígenos encontrados por vía inhalada o por tubo digestivo activan las células en el tejido linfoide asociado con la mucosa. Las principales vías para eliminar el antígeno incluyen matar directamente a las células blanco mediante un subconjunto de linfocitos T, denominados linfocitos T citotóxicos (respuesta celular), así como el antígeno a través de eventos mediados por anticuerpo originados de interacciones entre linfocitos T y B (respuesta humoral). La serie de eventos que inician la respuesta inmunitaria incluye procesamiento y presentación del antígeno, reconocimiento por el linfocito y activación de éste, respuestas celular o humoral, y destrucción o eliminación antigénica.

### Procesamiento y presentación del antígeno

El sistema inmunitario no reconoce la mayor parte de los inmunógenos extraños en su forma natural, y requieren captura y procesamiento por APC profesionales, las cuales expresan en forma constitutiva moléculas MHC clase II y moléculas coestimuladoras accesorias en sus superficies. Entre éstas se encuentran los macrófagos, las células dendríticas en el tejido linfoide, las células de Langerhans en la piel, las células de Kupffer en el hígado, las células de la microglia en el sistema nervioso, y los linfocitos B. Las células dendríticas en el bazo y ganglios linfáticos pueden ser las principales células presentadoras de antígenos durante una respuesta inmunitaria primaria. En seguida del encuentro con inmunógenos, la APC absorbe la sustancia extraña mediante fagocitosis o pinocitosis, modifica su estructura original y muestra fragmentos antigénicos de la proteína natural en su propia superficie celular integrados a moléculas del MHC clase II (véase después). Los antígenos independientes de las células T, como polisacáridos, pueden activar las células B sin ayuda de las células T. Estos antígenos se unen a los receptores de células B y, junto con las señales de activación producidas por diversos tipos celulares, activan las células B en forma directa. Sin embargo, la mayor parte de los antígenos requiere internalización y procesamiento en las células B u otras APC, así como identificación subsiguiente por las células T CD4.

### Reconocimiento y activación del linfocito T

El reconocimiento del antígeno procesado por linfocitos T especializados, conocidos como linfocitos T coopera-



**Figura 3-2.** Respuesta inmunitaria normal. La respuesta de las células T citotóxicas se muestra en el lado izquierdo de la figura y la respuesta de las células T cooperadoras en el lado derecho. Como se ilustra en el lado izquierdo, la mayor parte de células T CD8 reconocen los antígenos procesados y presentados por las moléculas MCH clase I y destruyen a las células infectadas, con lo que se previene la replicación viral. Las células T activadas secretan interferón  $\gamma$  y que, junto con el interferón  $\alpha$  y  $\beta$  secretados por las células infectadas, producen resistencia celular a la infección viral. En la porción inferior del lado derecho de la figura, las células CD4 cooperadoras (células T<sub>H1</sub> y T<sub>H2</sub>) reconocen los antígenos procesados presentados por las moléculas MCH clase II. Las células T<sub>H1</sub> secretan interferón  $\gamma$  e interleucina 2, las cuales activan a los macrófagos y células T citotóxicas para destruir microorganismos intracelulares; las células T<sub>H2</sub> secretan interleucinas 4, 5 y 6, lo cual ayuda a que las células B secreten anticuerpos protectores. Las células B reconocen antígenos en forma directa o en forma de complejos inmunitarios en las células foliculares dendríticas en los centros germinales. (Reproducida con autorización de Delves PJ, Roitt IM: The immune system: Second of two parts. N Engl J Med 2000;343:113.)

dores (CD4), y la subsecuente activación de estas células es muy importante en la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T cooperadores organizan a las diversas células y señales biológicas (citocinas) necesarias para llevar a cabo la respuesta inmunitaria. Los linfocitos T CD4 activados son principalmente células cooperadoras secretoras de citocinas, en tanto que los linfocitos T CD8 son sobre todo células asesinas citotóxicas. Se han identificado al menos dos subgrupos de linfocitos T cooperadores CD4, los cuales difieren en sus patrones fenotípicos y de síntesis, así como de liberación de citocinas. Todos los subgrupos T de ayuda T<sub>H1</sub>, T<sub>H2</sub> y T<sub>H3</sub> se derivan de un precursor similar, pero su diferenciación se determina

por el estímulo y el entorno de citocina presentes durante el desarrollo temprano. Las células T<sub>H1</sub> se desarrollan en presencia de IL-12, secretada de los macrófagos, en especial cuando ocurre infección con microbios intracelulares. Las células T<sub>H1</sub> elaboran interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), pero no interleucina 4 (IL-4), y se ha encontrado que IL-5 participa en inmunidad mediada por células y en las reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV. Las células T<sub>H2</sub> se desarrollan en presencia de IL-4, secretan IL-4, IL-5 e IL-3, pero no IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$ , y se han implicado con respuestas a alérgenos y helmintos. Los subgrupos T<sub>H3</sub> parecen ser regulatorios y segregar TGF- $\beta$ .

Los linfocitos T cooperadores reconocen el antígeno procesado mostrado en las células presentadoras de antígeno sólo junto con proteínas polimórficas de la superficie celular denominadas complejo principal de histocompatibilidad (MHC). El proceso de reconocimiento dual se conoce como restricción del MHC. Los antígenos exógenos extraños que necesitan una respuesta mediada por anticuerpo se expresan junto con estructuras del MHC clase II, el cual sólo puede ser expresado por células presentadoras de antígeno especializadas.

El complejo antígeno-MHC de clase II forma el epítopo, que reconocen los receptores específicos de antígeno del linfocito T en la superficie de las moléculas CD4. Los receptores de células T se componen de seis productos genéticos, TCR con subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , CD3 ( $\gamma$ ,  $\delta$  y dos subunidades  $\epsilon$ ) y cadenas  $\zeta$ . Además de unirse a un antígeno modificado, la activación de las células T depende de la coestimulación de moléculas accesorias. Estas moléculas en las células T se unen a los ligandos encontrados en las APC, células epiteliales, endotelio vascular y matriz extracelular, controlando la función subsecuente o el regreso de las células T (cuadro 3-2). Una clase de moléculas accesorias llamadas moléculas de adhesión, incluyendo miembros de las familias integrina y selectina, mediante la adhesión y migración de leucocitos hacia áreas de inflamación. A la fecha, se están investigando productos biológicos que bloquean algunas de estas vías coestimuladoras, como medicamentos con potencial terapéutico para evitar el rechazo de órganos en individuos trasplantados, así como para el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunitarias. En ausencia de tales señales, las células T pueden mostrar "tolerancia" o pueden someterse a apoptosis en vez de activarse (la tolerancia se refiere a la disminución en la avidez de unión de los receptores de las células T en la cual, p. ej., la administración oral de pequeñas cantidades de péptidos agonistas induce tolerancia inmunitaria).

Antes de que una célula T activada se diferencie, proliferare, produzca citocinas o participe en la muerte celular, la señal de activación debe transducirse dentro del citoplasma o núcleo de la célula. La principal molécula de señalización en el complejo receptor de células T parece ser CD3 $\epsilon$  y el homodímero o heterodímero  $\zeta$ . La presencia de patrones de activación de inmunorreceptores de tirosina asociada con cada complejo receptor de

células T facilita la amplificación de la señalización. La fijación de ZAP-70, una proteína de la familia Syk de la tirosina cinasa (PTK) a CD3 $\epsilon$  y subunidades  $\zeta$  después de la fosforilación, es decisiva para la señalización descendente. Otra enzima importante en la activación de células T es CD45, una proteína tirosina fosfatasa. La naturaleza decisiva de estas enzimas se resaltó por el reciente descubrimiento de los síndromes de deficiencia de ZAP-70 y CD45, que ocasionaron varias formas de inmunodeficiencia combinada grave (véase Enfermedades de inmunodeficiencia primaria, adelante).

La activación de las células T no ocurre en aislamiento, sino que también es dependiente del ambiente de citocinas. De modo autocrino verdadero, las APC implicadas en la presentación de antígeno liberan IL-1, que induce la secreción de la IL-2 y del IFN- $\gamma$  a cargo de las células CD4. Después, la IL-2 retroalimenta para estimular la expresión de los receptores de IL-2 en la superficie de las células CD4, así como la producción de varios factores de crecimiento y diferenciación (citocinas) en las células CD4 activadas. La inducción de la expresión de IL-2 es particularmente importante para las células T. La ciclosporina y tacrolimus (FK506), dos fármacos inmunosupresores utilizados para evitar el rechazo de órganos trasplantados, funcionan ocasionando regulación descendente en la producción de IL 2 por las células T.

### Células efectoras CD8 (respuesta inmunitaria celular)

Los linfocitos T citotóxicos eliminan las células blanco (infectadas con virus, tumorales, o de tejidos extraños) y, por tanto, constituyen la respuesta inmunitaria celular. Los linfocitos T citotóxicos difieren de los linfocitos T cooperadores en que expresan el antígeno de superficie CD8 y reconocen los antígenos en complejo para las proteínas del MHC clase I de la superficie celular. Los microorganismos patógenos cuyas proteínas logran llegar al citoplasma celular, ya sea directamente (p. ej., los parásitos del paludismo) o por expresión génica *de novo* en el citoplasma de la célula infectada (p. ej., virus), estimulan las respuestas de los linfocitos T CD8 restringidas por el MHC clase I. Todas las células somáticas pueden expresar las moléculas del MHC clase I. Se han descrito

Cuadro 3-2. Células T y moléculas de superficie APC y sus interacciones

Receptor de superficie de células T	Contador-receptor APC	Función y efecto
Receptor de células T (CD3)	Antígeno procesado + complejo MHC	Presentación de antígeno
CD4	MHC clase II	Presentación de antígeno para célula T cooperadora de APC
CD8	MHC clase I	Presentación de antígeno para célula T citotóxica
Ligando CD40 (CD154)	CD40	Activación de célula B inducida por célula T
CD28	B7	Proliferación y diferenciación de célula T
CTLA-4	B7	Anergia de célula T
LFA-1	ICAM-1	Adhesión

dos mecanismos principales para destruir células blanco. El primero implica la secreción de perforina, una molécula relacionada con CD9 que se inserta en la membrana plasmática de la célula blanco junto con proteasas de serina, denominadas granzimas, que conducen a lisis osmótica. El segundo mecanismo implica la expresión de ligando Fas en la superficie de los linfocitos T citotóxicos, que se unen a Fas en la membrana de las células blanco para inducir apoptosis. Además de destruir células infectadas directamente, las células T CD8 pueden elaborar diversas citocinas, entre las que se incluyen el TNF- $\alpha$  y linfoxina.

### Activación de linfocitos B (respuesta inmunitaria humoral)

La liberación de citocinas IL-2, IL-4, IL-5 e IL-6 por los linfocitos T cooperadores activados, promueve la proliferación y diferenciación terminal de las células B en células productoras de anticuerpos de alta frecuencia llamadas células plasmáticas, que secretan anticuerpo de antígeno específico. Las células T también regulan la inmunidad humoral a través de la expresión de la membrana dependiente de activación de la proteína del ligando CD40. Este ligando se une al receptor CD40 en la superficie de las células B e induce apoptosis (muerte celular programada) o activación de la síntesis de inmunoglobulina, según la situación. La importancia del ligando CD40-unión CD40 en la inmunidad humoral normal es relevante por el síndrome hiper-IgM ligado a X de inmunodeficiencia congénita. Un defecto en la síntesis del ligando CD40 en las células T activadas genera un "cambio de isotipo" deteriorado e hiper-IgM, con la posterior deficiencia en la producción de IgG, IgA, e inmunidad humoral deteriorada.

Aunque su función primaria es la síntesis de inmunoglobulina los linfocitos B también pueden, directamente, enlazar e internalizar antígenos extraños, procesarlos y presentarlos a los linfocitos T CD4. Una reserva de linfocitos B activados puede diferenciarse para formar células de memoria, las cuales responden con mayor rapidez y eficiencia a encuentros subsiguientes con estructuras antigénicas idénticas o semejantes.

### Estructura y función de los anticuerpos

Éstos son inmunoglobulinas dirigidas hacia antígenos específicos; son proteínas que se combinan específicamente con los antígenos para iniciar la respuesta inmunitaria humoral (mediada por anticuerpos). Las inmunoglobulinas circulantes tienen una especificidad que les permite combinarse con una estructura antigénica particular. Las respuestas inmunitarias humorales se generan en la producción de un amplio repertorio de anticuerpos capaces de combinarse con una gran variedad de antígenos. Esta diversidad es una función de complejos reacomodados del DNA y del procesamiento del RNA sobre los linfocitos B, la cual tiene lugar en las primeras etapas del desarrollo ontogénico de éstos.

Todas las moléculas de inmunoglobulinas comparan una estructura polipeptídica de cuatro cadenas, integrada por dos cadenas pesadas y dos ligeras (figura 3-3). Cada una incluye una porción amino terminal que contiene la región variable (V), y una porción carboxilo terminal que contiene 4 o 5 regiones constantes (C). Las regiones V son estructuras sumamente variables que forman el sitio para el enlace del antígeno, en tanto que los dominios C apoyan las funciones efectoras de la molécula. Las cinco clases (isotipos) de las inmunoglobulinas son IgG, IgA, IgM, IgD y IgE, mismas que se definen con base en las diferencias en la región C de las cadenas pesadas. Los diferentes isotipos contribuyen a las variadas funciones efectoras, basados en la capacidad de la molécula para unirse a receptores específicos y su eficiencia para fijar el complemento sérico. Después de unirse al antígeno, las inmunoglobulinas tienen una variedad de funciones biológicas secundarias, incluyendo la fijación del complemento, la neutralización viral o de toxinas, el pasaje a través de la placenta y la inmunización pasiva en neonatos y la facilitación de la fagocitosis (opsonización); todas defienden al huésped contra la enfermedad.

### Mecanismos humorales de la eliminación del antígeno

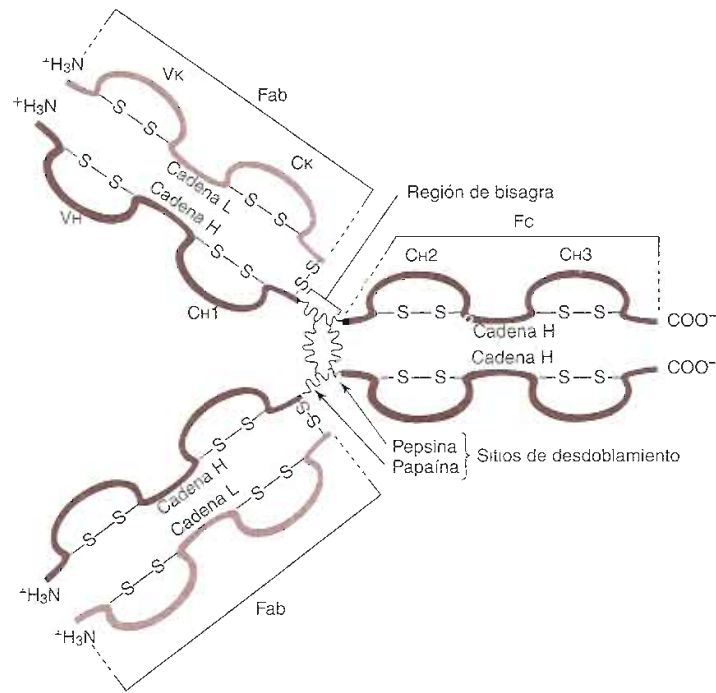
Los anticuerpos pueden inducir la eliminación de antígenos extraños mediante mecanismos diferentes. La unión del anticuerpo a las toxinas bacterianas o a los venenos extraños promueve la eliminación de estos complejos antígeno-anticuerpo por el sistema reticuloendotelial. Los anticuerpos también pueden recubrir las superficies bacterianas y permitir la depuración por los macrófagos en un proceso conocido como opsonización (lo hacen más apetitoso). Algunas clases de anticuerpos pueden formar complejo con el antígeno y activar la cascada de componentes del sistema del complemento para culminar en la lisis de la célula blanco. Por último, la principal clase de anticuerpo, la IgG, puede unir a las células NK, mismas que en seguida forman complejo con las células blanco y liberan citotoxinas (véase antes Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo).

Después de la eliminación exitosa del antígeno, el sistema inmunitario usa varios mecanismos para regresar a la homeostasis inicial. La IgG puede interrumpir su propia respuesta al antígeno a través de la unión de complejos inmunitarios que transmiten señales inhibitorias a los núcleos de las células B.

### Mecanismos de inflamación

La eliminación de un antígeno extraño por procesos celulares o humorales está ligada de manera integral a la respuesta inflamatoria, en la que las citocinas y los anticuerpos desencadenan el reclutamiento de células adicionales y la liberación de sustancias enzimáticas vasoactivas y proinflamatorias (mediadores inflamatorios).

La inflamación puede tener efectos tanto positivos como dañinos. El control preciso de los mecanismos in-



**Figura 3-3.** Estructura de una molécula de anticuerpo IgG humano. Se muestra la estructura de cuatro cadenas y los dominios variable y constante. (V, región variable; C, región constante. Se muestran los sitios de desdoblamiento de pepsina y papaína.) (Reproducida con autorización de Stites DP, Terr AL, Parslow TG: *Basic & Clinical Immunology*, 9th ed. Publicada originalmente por Appleton & Lange. Copyright© 1997 por McGraw-Hill Companies Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno.)

flamatorios promueve la eficiente eliminación de sustancias extrañas y previene la activación incontrolada de linfocitos, así como la producción no regulada de anticuerpos. Sin embargo, la inflamación incontrolada ocasiona daño tisular y disfunción orgánica. La inflamación es causante de las reacciones de hipersensibilidad y de muchos de los efectos clínicos de la autoinmunidad. El principal tipo de inflamación inmunológica—importante en las enfermedades alérgicas— incluye la liberación dirigida por IgE tipo I de mediadores químicos de las células cebadas y de los basófilos (hipersensibilidad de tipo inmediato). La alergia clínica representa una respuesta de hipersensibilidad proveniente de la inflamación nociva en respuesta a los antígenos ambientales normalmente inofensivos. Otras vías de inflamación inmunológica incluyen la inmunidad mediada por células y la inflamación mediada por complejo inmunitario. La primera es responsable de las defensas del huésped contra microorganismos patógenos intracelulares, aunque la regulación anormal de este sistema puede ocasionar dermatitis alérgica por contacto (p. ej., respuestas de hipersensibilidad retrasada tipo IV). De manera similar, la inflamación mediada por complejo inmunitario (tipo III) es un aspecto importante del proceso mediado por complemento en las defensas del huésped normal, incluyendo la opsonización la ADCC, en tanto que la hi-

persensibilidad de la inmunidad mediada por complejo inmunitario causante es de la reacción cutánea de Arthus, de la enfermedad sérica sistémica y de algunos aspectos de la autoinmunidad clínica. Los desequilibrios en el sistema inflamatorio pueden ser ocasionados por defectos genéticos, infección, neoplasias y trastornos hormonales, aunque los mecanismos precisos que promueven la regulación anormal y la persistencia de procesos inflamatorios son complejos y no están perfectamente entendidos.

### Respuestas inmunitarias de hipersensibilidad

Para entender la inmunopatogénesis de la enfermedad, Geil y Coombs clasificaron los mecanismos de las respuestas inmunitarias al antígeno en cuatro tipos diferentes de reacciones.

#### A. Tipo I

Las reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad inmediata se presentan después de la unión del antígeno a los anticuerpos IgE preformados, y presentes en la superficie de las células cebadas o los basófilos, lo cual origina la liberación de mediadores inflamatorios (véase adelante Mecanismos de inflamación), mismos que producen

las manifestaciones clínicas severas. Los ejemplos de las reacciones tipo I incluyen choque anafiláctico, rinitis alérgica, asma alérgica y reacciones alérgicas a fármacos.

### B. Tipo II

Las reacciones citotóxicas implican la unión del anticuerpo IgG o IgM a los antígenos unidos de manera covalente a las estructuras de la membrana celular. El complejo antígeno-anticuerpo activa la **cascada** del complemento y destruye la célula a la cual está unido el antígeno. Los ejemplos de lesión tisular mediante este mecanismo incluyen anemia hemolítica inmunitaria y enfermedad hemolítica por Rh en el recién nacido. Otro ejemplo del proceso patológico tipo II sin muerte celular es el hipertiroidismo autoinmunitario, trastorno en el cual los anticuerpos son capaces de estimular el tejido tiroideo, o los anticuerpos inhibidores de la unión de TSH bloquean enlace de ésta a su receptor. De igual manera, en la miastenia grave, los anticuerpos están dirigidos contra el receptor para la acetilcolina, impidiendo que este neurotransmisor interactúe con su receptor.

### C. Tipo III

Las reacciones inmunitarias mediadas por complejo, se producen cuando se forman complejos inmunitarios por la unión de los antígenos a los anticuerpos. Los complejos por lo general se eliminan de la circulación mediante el sistema fagocitario. Sin embargo, la acumulación de estos complejos en los tejidos o en el endotelio vascular puede producir lesión tisular mediada por complejos mediante la activación del mecanismo del complemento, generación de anafilatoxina, la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares, la fagocitosis y lesión tisular. La enfermedad del suero, ciertos tipos de nefritis y ciertas características de la endocarditis infecciosa, son ejemplos clínicos de enfermedades tipo III.

### D. Tipo IV

Las reacciones de hipersensibilidad tardía están mediadas por linfocitos T (inmunidad mediada por células), y no por anticuerpos. Los ejemplos clásicos son las reacciones de la prueba dérmica a la tuberculina y la dermatitis por contacto.

## Síntesis de IgE en la reactividad alérgica

La hipersensibilidad alérgica resulta de la producción inapropiada de IgE en respuesta al alérgeno. Las citocinas  $T_H2$ , IL-4 e IL-13 son críticas para el cambio de isotipo a través de la inducción de la transcripción de la mutación genética de los genes de la cadena pesada de IgE. La IL-13 tiene aproximadamente 30% de homología con la IL-4, y comparte muchas de las actividades de ésta sobre las células mononucleares y los linfocitos B. Existe una fuerte predisposición genética hacia el desarrollo de enfermedad atópica. Se ha encontrado evidencia de la vinculación del 5q31.1 con el gen de la IL-4, que sugiere que el gen de la IL-4, o uno cercano a éste en el cromosoma, regula la producción general de la IgE.

En contraste, en los humanos IFN- $\gamma$  inhibe la síntesis de IgE dependiente de la IL-4; por tanto, un desequilibrio que favorezca la IL-4 sobre el IFN- $\gamma$  puede inducir la formación de IgE. En un estudio, la disminución del interferón  $\gamma$  de la sangre del cordón umbilical en el recién nacido se asoció con atopía clínica a los 12 meses de edad.

En los procesos inflamatorios alérgicos, los linfocitos  $T_H2$  constituyen una fuente de IL-4, así como de las señales secundarias necesarias para conducir la producción de IgE a cargo de los linfocitos B. Distintas citocinas  $T_H2$ , IL-5 promueven la maduración, activación, quimiotaxis y prolongación de la supervivencia en los eosinófilos. Los análisis de hibridación *in situ* del mRNA de células T en biopsias de mucosa de las vías aéreas de pacientes con rinitis alérgica y asma muestran un patrón distinto de  $T_H2$ . La demostración de líneas de células T específicas para alérgenos que proliferan y secretan grandes cantidades de IL-4 con la exposición de antígenos relevantes *in vitro* apoya aún más la existencia de clones específicos, similares a  $T_H2$ . El principal determinante de la diferenciación de  $T_H2$  es la citocina IL-4, en tanto que la IL-12 parece estimular la diferenciación a células  $T_H1$ . Los fagocitos mononucleares son la principal fuente de IL-12, lo cual sugiere un mecanismo por el cual es más probable que se procesen los antígenos en los macrófagos, incluyendo antígenos bacterianos y patógenos intracelulares para producir respuestas  $T_H1$ . No está clara la fuente original de IL-4 causante de la diferenciación  $T_H2$ , aunque algunas observaciones sugieren que hay una preferencia de  $T_H2$  durante el desarrollo fetal tanto en individuos atópicos como en los no atópicos. La "hipótesis de la higiene" postula que las exposiciones al ambiente, tal vez a productos bacterianos como DNA bacteriano o endotoxinas, alientan un cambio hacia  $T_H1$  y el riesgo posterior reducido de enfermedad clínica atópica. Los estudios epidemiológicos de niños sugieren que aquellos expuestos en guarderías a edades tempranas y aquellos con numerosos hermanos tienen menor riesgo de atopía y asma.

Desde el descubrimiento de la IgE hace más de dos decenios, los científicos han considerado varias estrategias terapéuticas para inhibir la producción y acción del anticuerpo IgE. La investigación se ha dirigido a la comprensión de los mecanismos que controlan la producción de dicha inmunoglobulina, lo cual incluye eventos moleculares de cambio de células B a síntesis de IgE, señalización con IL-4 e IL-3, interacciones con los receptores de superficie de las células T y B y mecanismos que estimulan la diferenciación  $T_H2$ . Los receptores solubles de citocina y los anticuerpos monoclonales genéticamente falsos se encuentran en la actualidad bajo desarrollo para la neutralización de la citocina en las enfermedades alérgicas. Muchos de éstos se enfocan en forma específica a IL-4, IL-5, IL-13 y CD23 (un receptor IgE de baja afinidad). Otras estrategias experimentales incluyen el tratamiento con agentes, como oligonucleótidos de DNA que están dirigidos hacia las respuestas inmunitarias de  $T_H1$ . La inmunoterapia convencional y modificada puede actuar mediante la eliminación ("anergización")

más que la estimulación de las respuestas de  $T_H2$  al alérgeno ambiental. Además de la inmunoterapia convencional (vacunas para la alergia), la única otra estrategia inmunomoduladora aprobada por la FDA para el tratamiento de enfermedad alérgica es el omalizumab o "anti-IgE". El omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la región de IgE de cadena pesada implicada en la interacción con los receptores de IgE. Los estudios clínicos en pacientes de asma demostraron que este anticuerpo es bien tolerado y reduce los síntomas y los requerimientos de medicamentos en pacientes con asma alérgica.



## AUTOEVALUACIÓN

9. ¿Cuáles son los componentes y diferencias entre las variantes innata y de adaptación de la inmunidad?
10. Indicar la función principal del sistema inmunitario y las clases más importantes de eventos mediante los cuales se cumple.
11. ¿En qué consiste el fenómeno de la restricción por MHC?
12. ¿Qué señales se necesitan para activar los linfocitos T cooperadores?
13. ¿Cuáles son las dos señales indispensables para activar los linfocitos T citotóxicos?
14. ¿Cuáles son las características estructurales comunes de los anticuerpos?
15. Mencionar cuatro mecanismos diferentes por los cuales los anticuerpos pueden inducir la eliminación de los antígenos extraños.
16. ¿Cuáles son los cuatro tipos de reacciones inmunitarias en la clasificación de Geil y Coombs? Mencionar algunos ejemplos de los trastornos en los cuales está involucrado cada tipo
17. ¿Cuál es el factor determinante para el cambio en la síntesis de Ig hacia el isotipo IgE? ¿Cuáles son algunos factores secundarios que contribuyen o inhibidores la síntesis de IgE?

## FISIOPATOLOGÍA DE ALGUNOS TRASTORNOS INMUNITARIOS

### RINITIS ALÉRGICA

#### Presentación clínica

Las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias, como la rinitis y el asma, se caracterizan por lesión tisular localizada y disfunción orgánica en las vías respiratorias altas y bajas, originadas por una respuesta inmunitaria anormal de hipersensibilidad a los alérgenos normalmente inocuos y ubicuos del ambiente. Los alérgenos causantes de la enfermedad de las vías

respiratorias son predominantemente alérgenos ambientales a pólenes estacionales de árboles, pasto y otras plantas (p. ej., antígenos del ácaro del polvo doméstico, cucarachas, hongos, descamaciones animales y otros antígenos proteínicos). La enfermedad alérgica es una causa frecuente de problemas respiratorios agudos y crónicos en niños y adultos. La rinitis alérgica y el asma causan una morbilidad significativa, en tanto que su prevalencia se han incrementado en los últimos 20 años. En una encuesta danesa se encontró que la frecuencia de rinitis alérgica se incrementó de 12.9 a 22.5 % entre 1990 y 1998, lo cual se registró mediante pruebas cutáneas positivas en personas de 15 a 41 años de edad. En total los costos directos de la rinitis alérgica se calculan alrededor de 5 900 000 000 de dólares anuales (en el precio del dólar en 1996, EUA), atribuibles sobre todo a los servicios ambulatorios y a los medicamentos. La rinitis alérgica se presentará aquí como modelo para la fisiopatología de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias mediada por IgE.

#### Etiología

La enfermedad de las vías respiratorias superiores puede ser aguda o crónica. La rinitis aguda (no alérgica) es principalmente de origen infeccioso o, en niños, en ocasiones se relaciona con obstrucción por cuerpos nasales extraños. La rinitis crónica que acontece de manera episódica o de continuo con frecuencia como consecuencia de la hipersensibilidad alérgica, aunque otras causas también pueden estar subyacentes en este síndrome.

La rinitis alérgica implica la existencia del tipo I (mediada por IgE), hipersensibilidad inmediata a los alérgenos ambientales que impactan directamente la mucosa de las vías respiratorias superiores. Las partículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  se filtran casi por completo en la mucosa nasal. Como la mayor parte de los granos de polen tienen al menos este tamaño es de esperarse que, con una nariz con función normal, pocas partículas intactas penetren a las vías respiratorias inferiores. El estado alérgico o atópico se caracteriza por una tendencia hereditaria a generar anticuerpos IgE contra alérgenos ambientales específicos, y por la respuesta inflamatoria que sigue a partir de la interacción del alérgeno con la IgE unida a la célula. La presentación clínica de rinitis alérgica incluye prurito nasal, ocular y palatino, estornudos paroxísticos, rinorrea y congestión nasal. Un antecedente personal o familiar de otras enfermedades alérgicas como asma o dermatitis atópica apoya el diagnóstico de alergia. Los signos físicos que apoyan el diagnóstico incluyen edema bilateral infraorbitario ("brillo alérgico"), surco nasal horizontal, mucosa nasal pálida y congestionada, obstrucción nasal, y eccema que afecta las superficies flexoras de las extremidades. La evidencia de eosinofilia o basofilia obtenida mediante hisopo o raspado nasales también puede apoyar el diagnóstico. La confirmación de la rinitis alérgica requiere la detección de anticuerpos IgE específicos a los alérgenos comunes mediante una prueba *in vitro*, como la prueba radioalergoabsorbente o una prueba *in vivo* en pacientes (piel) en pacientes con

antecedentes de síntomas que tienen exposiciones significativas a alérgenos.

### Patología y patogénesis

Los cambios inflamatorios en las vías aéreas se reconocen como características críticas de la rinitis alérgica y del asma crónica. La unión cruzada de la IgE limitada a la superficie por el antígeno activa el tejido de las células cebadas y los basófilos que inducen la liberación de mediadores preformados (histamina, factores quimiotácticos y enzimas) y la síntesis y liberación de mediadores de nueva generación (prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de las plaquetas); también pueden sintetizar y liberar citocinas proinflamatorias, así como factores reguladores y del crecimiento, que interactúan en una red compleja.

La interacción de los mediadores con diversos órganos y células blanco de las vías respiratorias superiores puede inducir una respuesta bifásica: un efecto temprano sobre vasos sanguíneos, músculo liso y glándulas secretoras caracterizado por fuga vascular, constricción del músculo liso e hipersecreción de moco; y una respuesta tardía caracterizada por edema de la mucosa y migración de células inflamatorias. Estos eventos se han estudiado por pruebas nasales o cutáneas de provocación directa con alérgenos. Los eventos de la fase temprana están mediados principalmente por histamina, y los de la fase tardía, por citocinas, factores quimiotácticos preformados, metabolitos del ácido araquidónico (leucotrienos) y el factor activador de las plaquetas.

La respuesta de fase temprana acontece pocos minutos después de la exposición al antígeno. Después de la agresión intranasal o a la exposición ambiental al alérgeno relevante, el paciente alérgico comienza a estornudar e incrementa la secreción nasal. Casi a los 5 min, el paciente desarrolla tumefacción de la mucosa, lo cual disminuye el flujo de aire. Estos cambios son secundarios a los efectos de la liberación de mediadores vasoactivos y constrictores del músculo liso, entre los que se incluyen histamina, esterasa de metiléster *N*- $\alpha$ -*p*-tosil-L-arginina (TAME), leucotrienos, prostaglandina  $D_2$  (PGD<sub>2</sub>), y cininas y cininógenos provenientes de las células cebadas y de los basófilos. Desde el punto de vista histológico, este tipo de respuesta se caracteriza por permeabilidad vascular, vasodilatación, edema tisular e infiltrado celular leve, sobre todo de granulocitos.

La respuesta alérgica de fase tardía puede seguir a la fase de respuesta temprana (respuesta dual) o presentarse como un evento aislado. Las reacciones de esta fase inician 2 a 4 h después de la exposición inicial al antígeno, alcanzan la actividad máxima de las 6 a 12 h y por lo general se resuelven en un lapso de 12 a 24 h. Sin embargo, si la exposición es frecuente o continua, la respuesta inflamatoria es crónica. La respuesta de la fase tardía se caracteriza por eritema, induración, calor, sensación de quemadura y prurito, y microscópicamente, por una importante afluencia de eosinófilos y células

mononucleares principalmente. También se pueden presentar cambios compatibles con la remodelación de las vías aéreas e hiperreactividad tisular.

Durante la respuesta de fase tardía reaparecen los mediadores de la respuesta de fase temprana, excepto la PGD<sub>2</sub>, pero sin una nueva exposición al antígeno. La ausencia de PGD<sub>2</sub> (un producto de liberación exclusivo de las células cebadas) en presencia de liberación continua de histamina sugiere que en la respuesta de fase tardía los basófilos, y no las células cebadas, son una fuente importante de mediadores. Se presenta acumulación temprana de neutrófilos y eosinófilos, con la posterior acumulación de células T activadas, sintetizando citocinas T<sub>H</sub>2. Las células inflamatorias que infiltran los tejidos en la respuesta tardía pueden elaborar más adelante citocinas y factores liberadores de histamina que pueden perpetuar la respuesta de fase tardía, ocasionando hipereactividad, hipersecreción mucosa, producción de IgE, eosinofilia y rotura del tejido blanco (p. ej., bronquios, piel o mucosa nasal).

Hay evidencia de que los eosinófilos son células proinflamatorias importantes en la enfermedad alérgica de las vías respiratorias. Por lo general, los eosinófilos se encuentran en las secreciones provenientes de la mucosa nasal de pacientes con rinitis alérgica y en el esputo de individuos con asma. Los productos de eosinófilos activados, como la proteína básica principal y la proteína catiónica eosinofílica (deconstructores del tejido epitelial de las vías respiratorias y predisponen a la reactividad persistente de las vías respiratorias) también se han identificado en las vías respiratorias de pacientes con enfermedad alérgica.

La integración de eosinófilos y otras células inflamatorias a las vías respiratorias es, en gran medida, producto de quimiocinas activadas y moléculas de adhesión. Las dos subfamilias de quimiocinas difieren en las células que atraen principalmente, y en la localización cromosómica de sus respectivos genes. Las quimiocinas C-C, incluyendo RANTES, MCP-1, MCP-3 y eotaxina, se localizan en el segmento cromosómico 7q11-q21 y la función de estas proteínas es reclutar eosinófilos selectivamente. Una vez que los leucocitos reclutados llegan a las vías respiratorias, se adhieren a las células del endotelio vascular mediante una interacción receptor-ligando de las moléculas de adhesión en la superficie celular de la integrina, de la selectina y de la familia del supergén de la inmunoglobulina. La interacción de estos receptores media una secuencia de eventos que incluyen la marginación de leucocitos en la superficie de las paredes de la microvasculatura, adhesión al endotelio, migración de estos leucocitos a través de las paredes vasculares, y la migración a lo largo de un gradiente quimiotáctico para llegar a los compartimientos intercelulares. Tanto la producción de quimiocina como la expresión de las moléculas de adhesión son reguladas hacia arriba por los mediadores inflamatorios solubles. Por ejemplo, los receptores de la molécula de adhesión celular endotelial, ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina, son regulados hacia arriba por IL-1, TNF- $\alpha$  y LPS.



## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad alérgica de las vías respiratorias (cuadro 3-3) se originan de la interacción entre los mediadores de las células cebadas y de los basófilos y los órganos blanco de las vías respiratorias superiores e inferiores. Los síntomas de la rinitis alérgica aparecen inmediatamente después de la exposición a un alérgeno relevante (respuesta de fase temprana), aunque muchos pacientes presentan síntomas crónicos y recidivantes con base en la respuesta de fase tardía. Las complicaciones de la rinitis alérgica intensa o sin tratamiento incluyen: sinusitis, alteraciones del conducto auditivo, disosmia, trastornos del sueño, exacerbaciones del asma y respiración crónica por la boca.

### A. Estornudo, prurito, hipersecreción de moco

Los pacientes con rinitis alérgica desarrollan estornudos paroxísticos crónicos o episódicos; prurito nasal, ocular o palatino; y rinorrea hialina desencadenada por exposición a un alérgeno específico. Los pacientes pueden presentar signos de prurito crónico de las vías respiratorias superiores, incluyendo un pliegue nasal horizontal por el frecuente frotamiento de la nariz ("saludo alérgico") y "chasquido" palatino por el frotamiento del paladar pruriginoso con la lengua. Muchas células cebadas tisulares se localizan cerca de las terminaciones nerviosas sensoriales terminales. El prurito y los estornudos son causados por la estimulación mediada por histamina de estas fibras C. La hipersecreción de moco se debe, sobre todo, a la excitación de las vías colinérgicas parasimpáticas. Los síntomas de la fase temprana se tratan mejor evitando los alérgenos y con antihistamínicos tópicos u orales, los cuales antagonizan competitivamente los sitios del receptor  $H_1$  en los tejidos blanco. Los antihistamínicos de segunda generación (p. ej., cetirizina, loratadina, fexofenadina) proporcionan las ventajas de mayor duración de acción y ausencia de sedación, o menor intensidad de esta última en comparación con los antihistamínicos de primera generación. El tratamiento eficaz de la fase tardía o de los síntomas crónicos requiere antiinflamatorios tópicos (cromoglicato o esteroides nasales) con o sin inmunoterapia específica de alérgeno (hiposen-

sibilización). El tratamiento antiinflamatorio puede reducir la inflamación celular durante la fase tardía, proporcionando alivio más eficaz de los síntomas que sólo con los antihistamínicos. La inmunoterapia con alérgenos ha mostrado eficacia para reducir los síntomas e inflamación de las vías respiratorias por la inhibición de las respuestas alérgicas de fase temprana y tardía. Se han observado diversos mecanismos de inmunoterapia incluyendo la reducción de aumentos estacionales en IL-4 e IgE específica de alérgeno, inducción de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub> específicas de alérgeno (anticuerpos bloqueadores), modulación de la síntesis de citocina de células T mejorando  $T_H1$  e inhibiendo las respuestas de  $T_H2$ , así como la regulación disminuida de células T y las respuestas inflamatorias eosinofílicas y basofílicas al alérgeno. Un estudio reciente encontró que la inmunoterapia administrada a pacientes con alergia al polen de pasto por 3 a 4 años indujo remisión clínica prolongada acompañada por alteración persistente en la reactividad inmunitaria, que incluía reducciones sostenidas en la respuesta cutánea tardía y en la infiltración asociada de células T y expresión de mRNA de IL-4.

### B. Congestión nasal

Con frecuencia, los síntomas de la obstrucción nasal se presentan durante la respuesta de fase tardía y son característicos de la rinitis alérgica crónica perenne debido a la exposición a alérgenos en el hogar durante todo el año. Las mucosas nasales pueden presentarse de color azul pálido e inflamación. Los niños con frecuencia presentan signos de respiración obligada por la boca, los cuales incluyen alargamiento facial, maxilares angostos, aplanamiento de las eminencias malares, sobremordida notable, y paladar de arco alto (también denominado facies adenoidea). Estos síntomas no dependen de la histamina, y, por tanto, responden mal a los antihistamínicos. Para el tratamiento de la congestión nasal se utilizan, vía oral, los simpaticomiméticos, que inducen la vasoconstricción mediante receptores  $\alpha$  adrenérgicos junto con antihistamínicos. Los simpaticomiméticos orales que inducen vasoconstricción por estimulación de los conceptos a adrenergicos con frecuencia son usados junto con antihistamínicos para tratar la congestión nasal. Los descongestionantes tópicos pueden utilizarse para aliviar la congestión aguda, pero tienen utilidad limitada en pacientes con rinitis alérgica crónica, ya que el uso frecuente ocasiona vasodilatación de rebote (rinitis medicamentosa). La congestión nasal crónica de la rinitis alérgica puede manejarse mejor al evitar el alérgeno en combinación con tratamiento antiinflamatorio o inmunoterapia del alérgeno.

### C. Hiperreactividad de las vías respiratorias

En pacientes con rinitis alérgica crónica, la inflamación de fase tardía induce un estado de hiperreactividad de las vías respiratorias a los irritantes y alérgenos. La hiperreactividad puede incrementar la sensibilidad a irritantes ambientales, como el humo del tabaco y olores nocivos; a alérgenos como pólenes. La sensibilidad nasal a concentraciones mínimas de alérgeno después de las exposiciones iniciales a éste se conoce como "reto". Desde el punto de vista clínico, éste puede observarse en

Cuadro 3-3. Manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica

<b>Síntomas y signos</b>	
Estornudos paroxísticos	
Prurito nasal, ocular y palatino	
Rinorrea hialina	
Congestión nasal	
Mucosa nasal pálida y azulada	
Surco nasal transversal	
Cianosis infraorbitaria ("brillo alérgico")	
Otitis media serosa	
<b>Datos de laboratorio</b>	
Eosinofilia del moco nasal	
Evidencia de IgE específica de alérgeno mediante pruebas cutáneas o RAST	

pacientes que desarrollan aumento tardío de los síntomas en la temporada de polen comparada con el inicio de la temporada. La hiperreactividad de las vías respiratorias también es una manifestación característica del asma alérgica y se ha correlacionado con la intensidad de la enfermedad y los requerimientos farmacológicos. No se dispone de herramientas clínicas estandarizadas para valorar con precisión la hiperreactividad de fase tardía en la rinitis alérgica como existen para el asma (metacolina o desafío de broncoprovocación de histamina). Se han identificado los marcadores genéticos para la hiperreactividad de la vía aérea bronquial. También parece que la infiltración celular de fase tardía y los productos intermedios de los eosinófilos pueden producir lesión epitelial, que a su vez, predispone a la hiperreactividad de las vías respiratorias en el asma. Los mecanismos que contribuyen a la hiperreactividad de las vías respiratorias nasales no se conocen con certeza.

Las pruebas encontradas respaldan la relación entre la rinitis alérgica y el asma. La rinitis alérgica y el asma bronquial con frecuencia coexisten en el mismo paciente. Muchos pacientes con rinitis aislada demuestran hiperreactividad bronquial no específica, y estudios prospectivos sugieren que la alergia nasal puede ser un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de asma. El tratamiento de pacientes con rinitis alérgica puede generar mejoría de los síntomas de asma, calibre de las vías respiratorias e hiperreactividad bronquial a la metacolina y al ejercicio. Por último, los estudios mecánicos de la fisiología de las vías respiratorias han demostrado que la enfermedad nasal puede influir en la función pulmonar a través de mecanismos directos e indirectos. Entre éstos se incluye la existencia de un reflejo neural nasal-bronquial con estimulación nasal a causa de la constricción bronquial; una secreción posnasal de mediadores y células inflamatorias desde la nariz a las vías respiratorias inferiores, absorción de mediadores y células inflamatorias a la circulación sistémica y, por último, hacia el pulmón; y la obstrucción nasal, con la resultante respiración por la boca que facilita la entrada de asmágenos a las vías respiratorias inferiores. El tratamiento eficaz de la hiperreactividad de fase tardía requiere evitar el alérgeno y el uso de medicamentos antiinflamatorios, con o sin inmunoterapia.

#### **D. Mediciones in vivo o in vitro de IgE específica de alérgeno**

Son la herramienta primaria para confirmar la sospecha de una enfermedad alérgica. Las pruebas cutáneas *in vivo* con alérgenos sospechosos de ser causantes de la hipersensibilidad, son bioanálisis indirecto de la presencia de IgE específica de alérgeno. En una persona sensible, las administraciones percutánea o intradérmica de concentrados diluidos de antígenos específicos originan una respuesta inmediata de palidez y eritema. Esta respuesta señala una "anafilaxia local" resultante de la liberación controlada de mediadores a partir de células cebadas activadas. Las pruebas cutáneas positivas para alérgenos inhalados, combinadas con antecedentes y examen físico que sugiere alergia, incluyen al alérgeno como causa de los síntomas en el paciente. Las pruebas cutá-

neas negativas con antecedentes alérgicos no convincentes son un fuerte argumento en contra de un origen alérgico. Las ventajas principales de las pruebas cutáneas son sencillez, rapidez para realizarlas y costo bajo.

Las pruebas *in vitro* proporcionan análisis cuantitativos de IgE específica para alérgeno en el suero. En estos análisis se hace reaccionar el suero del paciente con el antígeno acoplado a un material de fase sólida, y en seguida se marca con un anticuerpo anti-IgE radiactivo o ligado a enzima. Estas pruebas inmunoalergoabsorbentes muestran una correlación entre 70 y 80% con las pruebas cutáneas a pólenes, ácaros del polvo, y descamaciones, y son útiles en pacientes bajo terapéutica antihistaminica crónica que no responden adecuadamente a las pruebas cutáneas y en quienes tienen dermatitis extensas.

#### **E. Deterioro de la salud relacionado con la calidad de vida**

Actualmente se ha incrementado el interés acerca de la significativa función que tiene la asesoría médica de los pacientes en la calidad de vida relacionada con la salud en los casos con rinitis alérgica y asma. Se dispone de varios cuestionarios validados que se centran en los efectos funcionales del padecimiento y su tratamiento percibidos por el paciente. Las mediciones clínicas más convencionales del estado de las vías respiratorias pueden definir la morbilidad, pero a menudo no se correlacionan con el bienestar general. Las personas con rinitis alérgica a menudo presentan interrupciones del sueño, limitaciones de la actividad diaria, irritabilidad, fatiga diurna, y síntomas como sed, poca concentración y cefalea.

#### **F. Otitis media serosa y sinusitis**

La morbilidad principal en pacientes con rinitis alérgica son otitis serosa y sinusitis aguda y crónica. Ambos padecimientos son secundarios a obstrucciones de los conductos nasales y de meatos de los senos que se presentan en pacientes con rinitis crónica alérgica y no alérgica. Las complicaciones de la rinitis crónica deben considerarse en los pacientes con rinitis prolongada resistente al tratamiento; asma refractario o bronquitis persistente. La otitis serosa es resultado de la obstrucción de la trompa de Eustaquio por edema e hipersecreción mucosos. Los niños con otitis media serosa pueden presentar pérdida auditiva de conducción, retardo del habla y otitis media recidivante acompañada de obstrucción nasal crónica. La sinusitis puede ser aguda, subaguda o crónica, según la duración de los síntomas. En pacientes con rinitis crónica, la obstrucción del drenaje osteomeatal predispone a infección bacteriana en los senos nasales. Los síntomas son flujo nasal persistente, tos, molestia en la región del seno nasal y obstrucción nasal. El examen puede poner de manifiesto otitis media crónica, edema infraorbitario, inflamación de la mucosa nasal, y flujo nasal purulento. El diagnóstico radiográfico mediante radiografías o TC puede evidenciar opacidad de los senos, engrosamiento de la mucosa o presencia de un nivel aire-líquido. El tratamiento eficaz de las complicaciones infecciosas de la rinitis crónica requiere antibióticos, antihistamínicos y

descongestionantes sistémicos y, quizá, corticosteroides intranasales.

## AUTOEVALUACIÓN

18. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas de la rinitis alérgica?
19. ¿Cuáles son los principales factores etiológicos en la rinitis alérgica?
20. ¿Cuáles son los mecanismos patogénicos en la rinitis alérgica?

## ENFERMEDADES POR INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA

Existen muchos sitios donde las aberraciones del desarrollo en el sistema inmunitario pueden originar a anomalías en la inmunocompetencia (figura 3-4 y cuadros 3-4 a 3-6). Cuando estos defectos tienen origen genético se mencionan como trastornos primarios de inmunodeficiencia, a diferencia de la afección inmunitaria debida a tratamiento farmacológico, VIH, desnutrición o padecimientos sistémicos como lupus eritematoso sistémico o diabetes mellitus.

Las investigaciones clínicas de diversos defectos congénitos han ayudado a caracterizar muchos aspectos de la fisiología inmunitaria normal. La naturaleza verdadera de un defecto en las respuestas inmunitarias del huésped coloca a la persona susceptible en riesgo de desarrollar diversas enfermedades infecciosas, malignas y autoinmunitarias y otros trastornos. La naturaleza del defecto funcional específico influirá de manera significativa en el tipo de infección que afecta al huésped. El cuadro 3-5 lista algunos de los microorganismos típicos causantes de infección en pacientes con diversos trastornos de inmunodeficiencia. Cualquier mecanismo inmunopatogénico que deteriore la función de linfocito T, o la inmunidad mediada por células predispona al huésped

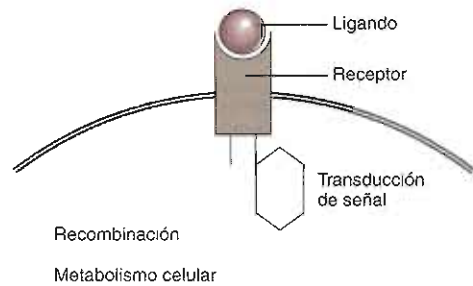


Figura 3-4. Esquema simplificado de defectos en el receptor de superficie celular dependiente de activación, que ocasiona diferentes trastornos de inmunodeficiencia primaria. En el cuadro 3-6 se enumeran los síndromes y deficiencias inmunitarias observadas con diversos de estos trastornos de tipo humoral, celular, de neutrófilos o de inmunodeficiencia combinada.

para desarrollar infecciones graves y potencialmente mortales con virus, micobacterias, hongos y protozoarios, las cuales afectan cualquiera o todos los sistemas orgánicos. De igual manera, la disfunción inmunopatogénica de los linfocitos B resultante en deficiencia de anticuerpos, habrá de predisponer al huésped a las infecciones piógenas de vías respiratorias y mucosas. A raíz del descubrimiento de las bases moleculares de muchos trastornos de inmunodeficiencia primaria se ha vuelto evidente que los diferentes defectos moleculares pueden ocasionar fenotipos clínicos comunes.

Los linfocitos T desempeñan una función central en la inducción y coordinación de las respuestas inmunitarias, y la disfunción puede asociarse con aumento en la frecuencia de fenómenos autoinmunitarios. Éstos incluyen enfermedades clínicas similares a la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y citopenias hematológicas de origen inmunitario. Los pacientes con deterioro en las respuestas inmunitarias también están en mayor riesgo de presentar neoplasias que la población general. La frecuencia de cáncer puede relacionar-

Cuadro 3-4. Sitios de anomalías en inmunocompetencia

Sitio	Síndrome	Defecto inmunitario
Fijación al ligando	Síndrome de secreción	Inmunoglobulina anormal por cambio de isotipo
Defecto del receptor	Deficiencia de cadena y común	Maduración anormal de linfocitos T y B y de células NK
Defecto de señalización	Deficiencia de ZAP-70 Deficiencia de p56-lck Deficiencia de JAK-3	Linfopenia a expensas de células T CD8, disfunción de células T CD4 Defectos de la diferenciación, activación y proliferación de células T EICG con células T (-), células B (+) y células NK (+)
Defecto de recombinación	Deficiencia de RAG1 Deficiencia de RAG2	GCG con células T (-), células B (-) y células NK (+)
Defecto metabólico	Deficiencia de ADA Deficiencia de PNP Enfermedad granulomatosa crónica	Linfopenia intensa de células T y B Linfopenia de células T Metabolismo oxidativo anormal

EICG: enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave

Cuadro 3-5. Relaciones de diversos patógenos con la infección en trastornos de inmunodeficiencia primaria

	Hongos				Virus	Parásitos		
	Bacterias Piógenas	Micobacterias	<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Otros hongos		<i>Giardia lamblia</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Cryptosporidium Isospora</i>
EICG	+	+	+	+	+	-	-	-
Hipoplasia tímica	-	+	-	+	+	-	-	-
Agammaglobulinemia ligada a X	+	-	-	-	-	+	-	-
Inmunodeficiencia variable común	+	-	-	-	-	+	-	-
Deficiencia del complemento	+	-	-	-	-	-	-	-
Defectos fagocitarios	+	-	-	-	-	-	-	-

EICG = enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave; + = correlación; - = sin correlación.

se con alteración subyacente de la vigilancia tumoral, activación inmunitaria no regulada con linfoproliferación, reacomodo genético defectuoso de los receptores de antígenos, o la presencia de agentes infecciosos que predisponen o causan transformaciones celulares. Los linfomas no Hodgkin o la enfermedad linfoproliferativa de células B, carcinomas cutáneos y carcinomas gástricos son los tumores que ocurren con mayor frecuencia en pacientes con inmunodeficiencia.

Por lo general, las inmunodeficiencias primarias se clasifican de acuerdo con el componente principal de la respuesta inmunitaria: respuesta humoral, inmunidad mediada por células, complemento o función celular fagocitaria. Para facilitar la comprensión de la patogénesis subyacente y de los tratamientos posibles para estos

trastornos, quizá sea más útil conceptualizar estos trastornos de acuerdo con sus anomalías fisiopatológicas más que con sus características morfológicas (cuadro 3-6). La fisiología de la respuesta inmunitaria normal al antígeno se resume en la figura 3-2. Existen etapas de desarrollo diferentes que caracterizan la maduración y diferenciación de los componentes celulares del sistema inmunitario. Los trastornos de inmunodeficiencia primaria comentados después incluyen a los que se caracterizan por: 1) defectos del desarrollo temprano en la maduración celular, 2) defectos enzimáticos específicos, 3) anomalías en la proliferación celular y en la diferenciación funcional, 4) anomalías en la regulación celular y 5) respuestas anormales a las citocinas.

Cuadro 3-6. Trastornos por inmunodeficiencia primaria

Anormalidad funcional	Categoría de la enfermedad	Componente celular primario	Etapas del defecto
Maduración anormal	EICG (tipo suizo)	Célula progenitora	Temprana
	Agammaglobulinemia ligada a X	Linfocito B	Temprana
	Síndrome de DiGeorge	Linfocito T	Temprana
Proliferación y diferenciación anormales	Inmunodeficiencia variable común	Linfocito B <sup>1</sup>	Tardía <sup>1</sup>
	Deficiencia selectiva de IgA	Linfocito B	Tardía
	Inmunodeficiencia hiper-IgM	Linfocito B	Tardía
	Ataxia-telangiectasia	Linfocito T	Temprana
Función celular reguladora anormal	Inmunodeficiencia variable común	Linfocito T, linfocito B, macrófago	Tardía
	Candidiasis mucocutánea crónica	Linfocito T, macrófago	Tardía
Defecto enzimático	Deficiencia EICG y deficiencia de ADA	Linfocitos T y B	Tardía
	Deficiencia de PNP	Linfocitos T	Tardía
Respuesta anormal de citocinas	Síndrome hiper-IgE	Linfocitos B	Tardía

ADA = Adenosina desaminasa; PNP = nucleósido purina fosforilasa; EICG = enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave.

<sup>1</sup> Defectos variables, aunque el más frecuente está en la diferenciación terminal de linfocitos B.

## TRASTORNOS CON DEFECTOS TEMPRANOS EN LA MADURACIÓN CELULAR

### 1. ENFERMEDAD POR INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

#### Presentación clínica

Clinicamente, muchos de los trastornos primarios de inmunodeficiencia se presentan en las primeras etapas del periodo neonatal. En pacientes con enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave (EICG) no hay tejido tímico normal, y los ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos linfoides periféricos carecen de linfocitos. En estas personas la insuficiencia completa, o casi completa, en el desarrollo de los componentes celular y humoral del sistema inmunitario causa infecciones graves. La variedad de las infecciones es amplia, ya que estos enfermos también pueden estar afectados con una infección grave por patógenos oportunistas, diseminación viral o microorganismos intracelulares. El retraso en el crecimiento puede ser un síntoma de presentación inicial, pero son comunes la candidiasis mucocutánea, diarrea crónica y neumonitis. Sin la reconstrucción inmunitaria mediante trasplante de médula ósea, la EICG es inevitablemente mortal en el transcurso de 1 a 2 años.

#### Patología y patogénesis

La EICG consiste en un grupo heterogéneo de trastornos, caracterizados por la falla en la maduración de las células progenitoras linfoides, lo cual ocasiona disminución en el número y función de los linfocitos T y B, así como hipogammaglobulinemia.

Los defectos genéticos y celulares pueden ocurrir a diversos niveles, iniciando con receptores de superficie de membrana, pero también incluyen deficiencias en las señales de transducción o en las vías bioquímicas metabólicas. Si bien, los diferentes defectos moleculares pueden causar fenotipos indistinguibles desde el punto de vista clínico, la identificación de mutaciones específicas permite una mejor asesoría genética, un mejor diagnóstico prenatal y detección del estado de portador. Además, la transferencia específica de gen ofrece esperanza como tratamiento futuro.

La inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X (IDCGX) es la forma más frecuente, a causa de una mutación genética en la cadena  $\gamma$  común del receptor trimérico ( $\alpha\beta\gamma$ ) de interleucina 2. Esta cadena y defectuosa es compartida por los receptores para IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, ocasionando disfunción de todos estos receptores de citocinas. Al parecer, la señalización defectuosa a través del receptor de IL-7 impide la maduración normal de los linfocitos T. Las respuestas defectuosas a IL-2 inhiben la proliferación de las células T, B y NK, lo cual explica los defectos inmunitarios combinados que se observan en pacientes con IDCGX. Un defecto en la cadena  $\alpha$  de los receptores de IL-7 también pueden ocasionar formas autosómicas recesivas de EICG

a través de mecanismos similares a IDCGX, pero con células NK intactas.

También se ha identificado el defecto genético de algunos variantes de EICG autosómica recesiva. Algunos pacientes presentan deficiencia de ZAP-70 (proteína 70 asociada a zeta) una tirosina cinasa proteínica importante en la trasducción de la señal a través del receptor del linfocito T origina la ausencia completa de linfocitos T CD8. La ZAP-70 desempeña una función esencial en la selección del timo durante el desarrollo de las células T. En consecuencia, estos pacientes poseen linfocitos T CD4 defectuosos, desde el punto de vista funcional, y no tienen linfocitos T CD8 circulantes, pero tienen actividad normal de los linfocitos B y de las células NK.

La deficiencia de p56<sup>lck</sup> y Jak3 (cinasa 3 de Janus) también puede ocasionar EICG a través de una transducción defectuosa de la señal. El P56<sup>lck</sup> es un receptor de células T asociado con la tirosina cinasa, que es esencial para la diferenciación, activación y proliferación de células T. La Jak3 es una molécula de señalización asociada con los receptores de citocinas.

Se han identificado otros pacientes con productos defectuosos de la recombinación del gen activador (RAG-1 y RAG-2). Los RAG-1 y RAG-2 inician la recombinación de las proteínas fijadoras de antígeno, de las inmunoglobulinas y de los receptores del linfocito T. La falla en la formación de los receptores de antígeno causa una deficiencia cuantitativa y funcional de los linfocitos T y B. Las células NK no son específicas para antígenos y por estas razones no se afectan.

### 2. APLASIA TÍMICA CONGÉNITA (Síndrome de DiGeorge)

#### Presentación clínica y patogénesis

Las manifestaciones clínicas del síndrome de DiGeorge reflejan el defecto en el desarrollo embrionario de órganos derivados de los arcos faríngeos tercero y cuarto, que incluyen timo, paratiroides y tronco cardíaco de salida. En ocasiones, la primera y sexta bolsas faríngeas pueden estar afectadas. Las anomalías citogenéticas (con mayor frecuencia lesiones del cromosoma 22q11) se relacionan con síndrome de DiGeorge, en especial en pacientes que manifiestan defectos cardíacos. El síndrome de DiGeorge se clasifica como completo o parcial, según la presencia o ausencia de anomalías inmunitarias. En este síndrome, la variedad de deficiencias inmunitarias es muy amplia, van desde la competencia completa hasta padecimientos en los cuales se presentan infecciones graves que ponen en peligro la vida con microorganismos de escasa virulencia. Los pacientes afectados con el síndrome completo presentan linfocitopenia T profunda debida a aplasia tímica con deterioro de la maduración del linfocito T, inmunidad mediada por células intensamente deprimida, y disminución de la actividad del linfocito T supresor. En la mayoría de las personas no se afectan los linfocitos B ni la producción de inmunoglobulinas, aunque en pocos casos los pacientes pueden presentar hipo-

gammaglobulinemia leve y respuestas ausentes o escasas del anticuerpo a los neoantígenos. En este subconjunto de pacientes, la función T cooperadora inapropiada debida a la interacción disfuncional entre linfocitos T y B, y a la inadecuada producción de citocinas, deteriora la inmunidad humoral.

El síndrome de DiGeorge es una verdadera anomalía del desarrollo, y puede acompañarse con anomalías estructurales en el sistema cardiovascular, como el tronco arterioso o el cayado aórtico derecho. Las anomalías paratiroides pueden causar hipocalcemia, que se presenta con convulsiones y tetania neonatales. Además, los pacientes a menudo presentan anomalías faciales como micrognatia, hipertelorismo, orejas de implantación baja, con escotadura del pabellón auricular y acortamiento del filtro (surco naso labial).

### 3. AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA A X

#### Presentación clínica

Se considera que este padecimiento, antes denominado agammaglobulinemia de Bruton, es fisiopatológica y clínicamente más homogénea que la EICG. Es una enfermedad de la infancia, con presentación clínica durante los dos primeros años de vida que se manifiesta con infecciones de vías respiratorias recidivantes producidas sobre todo por bacterias piógenas y, en menor grado, por virus. Como las bacterias encapsuladas necesitan el enlace del anticuerpo para una opsonización eficiente, los pacientes con deficiencia inmunitaria humoral se afectan de sinusitis, neumonía, faringitis, bronquitis y otitis media secundarias a la infección por *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos, y con *H. influenzae*. Aunque son raras las infecciones por hongos y patógenos oportunistas, los enfermos presentan una susceptibilidad única a la meningoencefalitis enteroviral mortal.

#### Patología y patogénesis

Los pacientes están panhipogammaglobulinémicos, con disminución de las concentraciones de IgG, IgM e IgA; responden mal, o no responden a los antígenos, a pesar de que prácticamente todos demuestran respuestas funcionalmente normales del linfocito T en las pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo* (es decir, reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada). Al parecer, el defecto básico en este trastorno es la detención de la maduración celular en la etapa del linfocito pre-B. En realidad es posible demostrar cantidades normales de linfocitos pre-B en la médula ósea, aunque en la circulación los linfocitos B están casi ausentes. Los tejidos linfoides carecen de linfocitos B plenamente diferenciados (células plasmáticas secretoras de anticuerpo), y los ganglios linfáticos carecen de centros germinales desarrollados. Se ha aislado el gen defectuoso en la agammaglobulinemia ligada a X. El producto génico defectuoso, la BTK (tirosina cinasa de Bruton), es una proteína de señalización específica del linfocito B y pertenece a la familia de la tirosina cinasa ci-

toplásmica de las proteínas intracelulares. Las deleciones y las mutaciones puntuales en el dominio catalítico del gen *BTK*, impiden la función normal de la BTK, necesaria para la maduración del linfocito B.

### TRASTORNOS DEBIDOS A LA FUNCIÓN ENZIMÁTICA DEFECTUOSA

#### 1. DEFICIENCIA DE LA ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

Aproximadamente 20% de los casos de EICG se deben a una deficiencia de la ADA, una enzima en la vía de la recuperación de la purina, causante del metabolismo de la adenosina. Su ausencia origina acumulación intracelular de metabolitos tóxicos de la adenosina, los cuales inhiben la proliferación normal del linfocito y causan citopenia extrema de linfocitos B y T. La deficiencia inmunitaria combinada y la presentación clínica del trastorno, conocida como EICG-ADA, son idénticas a las de otras variedades de EICG. Esta enfermedad puede asociarse con anomalías esqueléticas y neurales.

#### 2. DEFICIENCIA DE FOSFORILASA DE LA NUCLEÓSIDO PURINA (PNP)

En este trastorno poco frecuente, la actividad enzimática de la purina nucleósido fosforilasa (PNP) está muy deprimida, lo que provoca la acumulación de metabolitos intracelulares de purina, y esto, a su vez, causa graves anomalías funcionales en los linfocitos T. Como estos linfocitos son los principales afectados, los pacientes con deficiencia de PNP desarrollan infecciones oportunistas graves por defectos en la inmunidad celular. Es posible que la producción de anticuerpos se conserve intacta. Hasta 66% de las personas afectadas desarrollan anomalías neurales como paraplejía espástica, cuadriparemia, hipotonía o retardo del desarrollo. La autoinmunidad también puede asociarse con deficiencia de PNP. Esta deficiencia inmunitaria combinada es mortal, aunque se ha informado el tratamiento exitoso con trasplante de médula ósea.

#### 3. ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

##### Presentación clínica

Por lo general, la enfermedad granulomatosa crónica está ligada a X, y se caracteriza por deterioro de la función granulocítica. Este trastorno de la función fagocitaria celular se presenta con infecciones cutáneas recidivantes, abscesos y granulomas en los sitios de inflamación crónica. Los abscesos pueden afectar piel o vísceras y acompañarse de linfadenitis. Predominan los microorganismos positivos a catalasa; por tanto, el patógeno más frecuente es *S. aureus*, aunque también se presentan infecciones con bacterias gramnegativas y especies de

*Aspergillus*. Los granulomas estériles no caseificantes ocasionados por estímulo inflamatorio crónico pueden ocasionar obstrucción gastrointestinal o genitourinaria. La enfermedad granulomatosa crónica típica se presenta en la infancia, aunque en ocasiones se informan casos en adultos.

## Patología y patogénesis

Los defectos en el gen codificante de la forma reducida del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH) oxidasa inhiben el metabolismo oxidativo y comprometen gravemente la actividad asesina de los neutrófilos. La NADPH oxidasa se forma por dos componentes de la membrana y dos citosólicos después de la activación por células fagocíticas, ocasionando la conversión catalítica de oxígeno molecular en iones superóxido. La NADPH oxidasa cataliza la conversión del oxígeno molecular en superóxido. La explosión oxidativa descansa en la producción de superóxido, el cual después se convierte en peróxido de hidrógeno e hipoclorito de sodio (blanqueador). En pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se conservan intactas otras funciones del neutrófilo, como quimiotaxis, fagocitosis y desgranulación, pero es deficiente la capacidad para matar microbios. Las bacterias negativas a la catalasa son destruidas en forma eficaz, porque los microbios producen pequeñas cantidades de peróxido, concentrado en los fagosomas, lo que ocasiona muerte de los microorganismos. Los microorganismos positivos a la catalasa eliminan estas cantidades relativamente pequeñas de peróxido y no son destruidos sin el metabolismo oxidativo de los neutrófilos. Se han encontrado defectos genéticos que afectan cualquiera de los cuatro productos genéticos. Con mayor frecuencia se observa herencia ligada al cromosoma X, aunque las formas autosómicas recesivas y mutaciones espontáneas también pueden ocasionar enfermedad clínica.

## TRASTORNOS CON RESPUESTAS DEFICIENTES DE PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN

### 1. INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN

#### Presentación clínica

Este trastorno con frecuencia se menciona como hipogammaglobulinemia adquirida, o de inicio en el adulto. Es el trastorno de inmunodeficiencia primaria grave más común en los adultos. Por ejemplo, se estima que en EUA afecta 1:75 000 a 1:50 000 personas. La diversidad clínica es amplia y los pacientes por lo general se presentan en los primeros dos decenios de su vida. Las personas afectadas a menudo desarrollan infecciones de vías respiratorias recidivantes, entre las cuales se incluyen sinusitis, otitis, bronquitis y neumonía. La bronquiectasia puede resultar de las infecciones respiratorias graves y

originar una infección con patógenos, y su aparición cambia el pronóstico a largo plazo. La inmunodeficiencia variable común se asocia con frecuencia con diversos trastornos no infecciosos importantes, entre los que se encuentran malabsorción gastrointestinal, trastornos autoinmunitarios y neoplasias. Las malignidades más frecuentes son linforreticulares, pero también se presentan carcinoma gástrico y cáncer de piel. Los trastornos autoinmunitarios acontecen en 20 a 30% de los pacientes y pueden preceder a las infecciones recidivantes. Las citopenias autoinmunitarias se presentan con mayor frecuencia, pero también las enfermedades reumáticas. Las pruebas séricas para infecciones o enfermedades autoinmunitarias carecen de confiabilidad en la hipogammaglobulinemia. Las infusiones mensuales de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) pueden reconstituir la inmunidad humoral, disminuir las infecciones y mejorar la calidad de vida.

## Patología y patogénesis

La inmunodeficiencia variable común es un trastorno heterogéneo en el cual la anomalía inmunitaria principal es una notable disminución de la producción de anticuerpos. En la mayoría de los pacientes se demuestra un defecto *in vitro* en la diferenciación terminal de los linfocitos B. Con la fenotipificación del linfocito sanguíneo periférico se demuestran cantidades normales o disminuidas de linfocitos B circulantes, pero las células plasmáticas secretoras de anticuerpos son pocas en los tejidos linfoides. A diferencia de la agammaglobulinemia ligada a X, no hay un defecto génico único al cual se pueda atribuir la multitud de defectos conocidos como causa de inmunodeficiencia variable común. En casi 80% de los pacientes el defecto es intrínseco a la población del linfocito B; en el resto, diversas anomalías del linfocito T causan defectos inmunitarios con el deterioro subsiguiente de la diferenciación del linfocito B. Estas anomalías incluyen al aumento de la actividad del linfocito T supresor; disminución en la producción de IL-2 y otras citocinas, y la síntesis defectuosa de los factores de crecimiento del linfocito B, como la IL-4 e IL-6. En algunos pacientes también existe evidencia de la expresión defectuosa del gen de las citocinas en los linfocitos T, disminución en la mitogénesis del linfocito T, y una función deficiente de la célula asesina activada por linfocina (LAK). Más de 50% de los pacientes también presentan algún grado de disfunción del linfocito T, determinado por ausencia o disminución de las respuestas cutáneas a los antígenos de memoria. La alteración en la regulación inmunitaria puede contribuir a la morbilidad y a muchas de las manifestaciones autoinmunitarias que acompañan a la inmunodeficiencia variable común.

### 2. DEFICIENCIA SELECTIVA DE IgA

Es la inmunodeficiencia primaria más frecuente en los adultos, con una prevalencia de 1:700 a 1:500 personas.

La mayoría de quienes padecen este defecto presentan pocas manifestaciones clínicas, o ninguna, pero existe un aumento en las incidencias de infecciones de las vías respiratorias superiores, alergia, asma y trastornos autoinmunitarios. Mientras que en estas personas las concentraciones séricas de otros isotipos de inmunoglobulinas son normales, las concentraciones séricas de la IgA están notablemente disminuidas, y con frecuencia es menor de 5 mg/dL.

Del mismo modo que en la inmunodeficiencia variable común, el principal defecto funcional es el de la diferenciación de los linfocitos B para diferenciarse terminalmente en linfocitos B secretores de IgA en plasma. Con frecuencia se presenta deficiencia concomitante en las subclases de IgG (sobre todo IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>) e IgM monómero de bajo peso molecular, lo cual es clínicamente significativo. Debido a la función de la IgA secretora en la inmunidad de la mucosa, los pacientes con esta inmunodeficiencia a menudo desarrollan infecciones importantes que afectan las mucosas de intestino, conjuntiva y vías respiratorias. Se carece de tratamiento específico, pero en las personas con infecciones recidivantes es necesario el tratamiento inmediato con antibióticos. Un subconjunto de pacientes con deficiencia selectiva de IgA puede desarrollar respuestas inmunitarias aberrantes, al reconocer a la IgA como antígeno extraño. Estos individuos están en riesgo de desarrollar reacciones por transfusión a los eritrocitos sin lavar o a otros productos sanguíneos con trazas de IgA.

### 3. INMUNODEFICIENCIA HIPER-IgM

#### Presentación clínica

En los pacientes con inmunodeficiencia hiper-IgM, las concentraciones séricas de IgG e IgA son muy bajas, o están ausentes, pero las de la IgM sérica (y algunas veces la IgD) son normales o elevadas. La herencia de este trastorno puede ser autosómica, aunque con mayor frecuencia ligada a X. Clínicamente, este síndrome se manifiesta por infecciones piógenas recidivantes y un conjunto de fenómenos autoinmunitarios, como la anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs y trombocitopenia inmunitaria.

#### Patología y patogénesis

La principal anomalía es la expresión defectuosa de CD154, un marcador de superficie de activación de los linfocitos T (también conocido como ligando CD40 o gp39). En la evolución de una respuesta inmunitaria normal, CD154 interactúa con CD40 sobre la superficie de las células B durante la activación celular, lo que inicia la proliferación y el intercambio de isotipo de inmunoglobulinas. En el síndrome de producción excesiva de IgM, la expresión defectuosa de CD154 en las células T conduce a alteración en el intercambio de isotipo de células B y producción subsecuente de IgM, pero sin producción de IgG o IgA.

## TRASTORNOS DEBIDOS A DEFECTOS EN LA RESPUESTA DE LA CITOCINA

### 1. INMUNODEFICIENCIA HIPER-IgE

#### Presentación clínica

Este trastorno con frecuencia se conoce como "síndrome de Job" debido a que las personas afectadas presentan furúnculos recidivantes como el atormentado personaje bíblico. La descripción inicial de este trastorno de inmunodeficiencia fue en dos niñas de piel blanca con abscesos estafilocócicos cutáneos "fríos" recidivantes acompañados de furunculosis, celulitis, otitis recidivante, sinusitis, neumatoceles y *facies* tosca. El microorganismo predominante aislado de los sitios de infección es *S. aureus*, aunque con frecuencia también se identifican otros microorganismos, como *H. influenzae*, neumococos, microorganismos gramnegativos y *C. albicans*. Por lo general, los pacientes presentan dermatitis eczematoide prurítica crónica, retardo del crecimiento, expresión facial tosca, osteopenia y uñas hiperqueratósicas en los dedos. En el suero de los pacientes también se han demostrado concentraciones séricas muy elevadas de IgE (> 3 000 UI/mL).

#### Patología y patogénesis

Se estima que las grandes concentraciones de IgE son consecuencia de la falta de regulación de la capacidad de respuesta inmunitaria a las citocinas, aunque no queda claro si éstas contribuyen a la susceptibilidad a la infección que se presenta en estos pacientes. Otros estados inmunopatológicos que pueden asociarse con aumento de las concentraciones de IgE incluyen enfermedad de injerto contra huésped, SIDA y síndrome de Wiscott-Aldrich. Se han descrito varios defectos inmunitarios, pero todavía se desconoce el defecto primario. Las malas respuestas a los neoantígenos, insuficiencia de anticuerpos IgA contra *S. aureus* y las bajas concentraciones de anticuerpos a los antígenos de carbohidratos, sugieren una inmunodeficiencia humoral. La disminución de las cantidades absolutas de linfocitos T supresores, las malas respuestas proliferativas *in vitro* y los defectos en la producción de citocina sugieren anomalías funcionales del linfocito T. Diversos informes también han documentado anomalías que son variables en gran medida en la quimiotaxis de los neutrófilos.



#### AUTOEVALUACIÓN

21. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas en las cinco categorías de la inmunodeficiencia primaria?
22. ¿Cuáles son los principales mecanismos patogénicos en cada categoría de la inmunodeficiencia primaria?



## SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

### Presentación clínica

El SIDA es el trastorno de inmunodeficiencia más común en el mundo, y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se encuentra entre las mayores epidemias de la historia humana. El SIDA es consecuencia de una infección retroviral crónica, la cual produce disfunción y destrucción intensas del linfocito T cooperador CD4, infecciones oportunistas y neoplasias que ponen en peligro la vida. Los retrovirus contienen RNA vírico que es transcrito por la transcriptasa reversa vírica en DNA de doble ramal, que es integrado en el genoma huésped. La activación celular ocasiona la transcripción de los productos del gen del VIH y la replicación vírica. El SIDA es definido por la evidencia serológica de la infección por VIH con presencia de una variedad de enfermedades indicadoras asociadas con inmunodeficiencia clínica. El cuadro 3-7 lista los criterios para la definición y diagnóstico del SIDA. El VIH se transmite por exposición a fluidos corporales infectados o contacto sexual perinatal. La transmisibilidad del VIH se asocia con el subtipo de virulencia, carga viral y factores inmunitarios del huésped.

La infección aguda por VIH puede presentarse como un síndrome febril viral agudo, autolimitado caracterizado por fatiga, faringitis, mialgias, exantema, linfadenopatía y viremia importante sin anticuerpos anti-VIH detectables. Después de que inicia la fase de viremia inicial por lo general se presenta un periodo de latencia clínica. Durante una etapa "silente" o asintomática, los tejidos linfáticos se convierten en el centro de la replicación viral masiva, a pesar de la ausencia de virus detectables en la sangre periférica. Con el tiempo tiene lugar una disminución progresiva de linfocitos T CD4, una inversión de proporción CD4:CD8 normal entre los linfocitos T, y numerosos desórdenes inmunitarios. Las manifestaciones clínicas se relacionan directamente con tropismo tisular del VIH y función inmunitaria deficiente. El desarrollo de complicaciones neurológicas, infecciones oportunistas o neoplasias indican una inmunodeficiencia muy marcada. El tiempo para la evolución de la enfermedad varía, pero la mayoría de las personas permanece asintomática hasta por 5 a 10 años. Por lo general, hasta 70% de las personas desarrollan SIDA después de 10 años de infección subclínica por VIH. Casi 10% de los individuos afectados manifiesta progresión rápida al SIDA en los cinco años posteriores a la infección. Una minoría de individuos no muestra progresión a largo plazo. Los factores genéticos, virales e inmunitarios del huésped parecen afectar la susceptibilidad a la infección y progresión de la enfermedad.

### Patología y patogénesis

Las quimiocinas (citocinas quimioatrayentes) regulan el tránsito de leucocitos a sitios de inflamación, y se ha descubierto que desempeñan una función importante en la patogénesis de la enfermedad por VIH. Durante las etapas iniciales de la infección y proliferación virales la en-

trada de viriones y de infección celular requiere la unión de dos correceptores en los linfocitos T, y los monocitos y macrófagos blanco. Todas las cepas del VIH expresan la proteína de envoltura gp 120 que se une a las moléculas de CD4, pero diferentes cepas virales muestran "tropismo" tisular o especificidad basada en el correceptor que reconocen. Estos correceptores pertenecen a la familia receptora de quimiocina. Los cambios en el fenotipo viral durante la evolución de la infección por VIH pueden ocasionar cambios en el tropismo y citopatología en diferentes etapas de la enfermedad. Las cepas virales aisladas en las etapas tempranas de la infección (p. ej., virus R5) demuestran tropismo hacia los macrófagos. Las cepas X4 del VIH se ven con mayor frecuencia en las etapas finales de la enfermedad. Los virus X4 se unen al receptor de quimiocina CXCR4, más ampliamente expresado en las células T, y están asociados con la formación de sincitio. Al parecer, un pequeño porcentaje de personas con alelos no funcionales para el receptor polimórfico CCR5 de quimiocina son altamente resistentes a la infección por VIH o desarrollan una evolución retrasada de la enfermedad.

Los modelos matemáticos estiman que durante la infección por VIH se producen y despejan 100 000 000 de viriones cada día. La etapa de la transcripción inversa en la replicación del virus tiende al error, las mutaciones se presentan con frecuencia, e incluso en un mismo paciente se desarrolla con rapidez la heterogeneidad del VIH. El desarrollo de cepas antigénica y fenotípicamente diferentes contribuye a la evolución de la enfermedad, resistencia farmacológica clínica, y a la falta de eficacia de las vacunas iniciales.

La activación celular es importante para la infección viral y la reactivación del DNA proviral integrado. Aunque 2% de las células mononucleares permanece en la periferia, los ganglios linfáticos de las personas infectadas pueden contener grandes cantidades de virus en los centros germinales, agrupadas alrededor de las células dendríticas foliculares infectadas. Con la infección por VIH se presenta una disminución absoluta de los linfocitos T CD4, deficiencia concomitante en la función del linfocito T CD4, y aumento correlativo en los linfocitos T CD8 (CTL). La actividad de los CTL al inicio es rápida y eficaz para controlar la viremia a través de la eliminación de los virus o de las células infectadas por éstos. Por último, la proliferación viral rebasa la respuesta del huésped, y la inmunosupresión inducida por VIH ocasiona progresión de la enfermedad. La pérdida del contenido viral ocurre con la disminución de las respuestas citotóxicas dependientes de células T CD8+, la falta de la función adecuada del linfocito T cooperador, la acumulación de las mutaciones de escape virales y la desregulación general de citocina en detrimento de las respuestas inmunitarias efectivas.

Además de los defectos inmunitarios mediados por célula, la función del linfocito B se modifica de tal manera que muchas personas afectadas presentan notable hipergammaglobulinemia, pero con deterioro de las respuestas específicas de anticuerpos. Las respuestas anamnélicas y las de los neoantígenos pueden estar afectadas.

**Cuadro 3-7. Sistema de clasificación revisado en 1993 para infección por VIH y definición de caso en la vigilancia ampliada del SIDA en adolescentes y adultos<sup>1,2,3</sup>**

I. Categorías clínica y linfocitaria:			
Categorías del linfocito T CD4	Categorías clínicas		
	(A) VIH o LGP <sup>4</sup> agudos (primarios) asintomáticos	(B) Padecimientos sintomáticos no incluidos en (A) o (C)	(C) Padecimientos indicadores de SIDA
(1) > 500/μL	A1	B1	C1
(2) 200 a 499/mL	A2	B2	C2
(3) < 200/mL	A3	B3	C3

**II. Padecimientos incluidos en la definición de caso para la vigilancia del SIDA en 1993:**

- Cáncer cervicouterino invasor
- Candidiasis del esófago, bronquios, tráquea o pulmones
- Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar
- Complejo por *Mycobacterium avium* o *Mycobacterium kansasii* diseminados o extrapulmonares
- Criptococosis extrapulmonar
- Criptosporidiosis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Encefalopatía relacionada con el VIH
- Enfermedad por citomegalovirus (excepto la hepática, esplénica o ganglionar); retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
- Herpes simple: úlceras crónicas (más de un mes de duración); o bronquitis, neumonitis o esofagitis
- Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
- Isosporiasis intestinal crónica (más de un mes de duración)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Linfoma de Burkitt (o término equivalente); linfoma inmunoblástico (o término equivalente); linfoma encefálico primario
- *Mycobacterium tuberculosis* en cualquier sitio (pulmonar o extrapulmonar)
- *Mycobacterium*, otras especies o especies no identificadas, diseminadas o extrapulmonares
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*
- Neumonía recidivante
- Sarcoma de Kaposi
- Septicemia recidivante por *Salmonella*
- Síndrome de emaciación debido al VIH
- Toxoplasmosis encefálica

**III. Categorías clínicas:**

**A. Categoría A:** consta de uno o más de los padecimientos listados en seguida en un adolescente o adulto (mayor de 13 años de edad) con infección documentada por el VIH. No deben presentarse los padecimientos listados en las categorías B y C

- Infección asintomática por VIH
- Linfadenopatía generalizada persistente
- Infección aguda por VIH (primaria) con afección concomitante o antecedentes de infección aguda por el VIH

**B. Categoría B:** consta de padecimientos sintomáticos en un adolescente o adulto infectados por VIH, no incluidos entre los padecimientos listados en la categoría clínica C y que satisfacen al menos uno de los criterios siguientes: a) los padecimientos se atribuyen a la infección por el VIH o indican un defecto en la inmunidad mediada por célula; o b) los médicos consideran que los padecimientos tienen una evolución clínica o necesitan un tratamiento que se complica con la infección por el VIH

Los ejemplos de los padecimientos en la categoría clínica B incluyen, pero no se limitan a:

- Angiomatosis bacilar
- Candidiasis orofaríngea (algodoncillo)
- Candidiasis vulvovaginal persistente, frecuente o con mala respuesta a la terapéutica
- Displasia cervicouterino (de moderada a grave) o carcinoma cervicouterino *in situ*
- Síntomas constitucionales, como fiebre (38.5 °C) o diarrea con duración de más de un mes
- Leucoplaquia pilosa
- Herpes zoster que afecta al menos dos dermatomas diferentes, o con más de un episodio
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Listeriosis
- Enfermedad inflamatoria pélvica, en particular si está complicada con abscesos tuboováricos
- Neuropatía periférica

Para la clasificación propuesta, los padecimientos de la categoría B tienen precedencia sobre los de la categoría A. Por ejemplo, alguien tratado antes por una candidiasis bucal o vaginal persistente (y quien no ha desarrollado una enfermedad de la categoría C), pero se encuentra actualmente asintomático, debe clasificarse en la categoría clínica B

**C. Categoría C:** incluye los padecimientos clínicos listados en la definición de caso para la vigilancia del SIDA (sección II). Para la clasificación propuesta, una vez que se presenta un padecimiento de la categoría C, la persona permanece en dicha categoría

<sup>1</sup> Incluye ampliación de la definición de caso para la vigilancia del SIDA. Desde el 1 de enero de 1993, en EUA y sus territorios se ha informado como casos de SIDA las personas con padecimientos indicadores de SIDA (categoría C), así como aquellos con cifras de linfocito T CD4 < 200/μL indicadoras de SIDA (categorías A3 o B3).

<sup>2</sup> Modificado del MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 1992;41[RR-17].

<sup>3</sup> Las secciones II y III de este cuadro están modificadas y se reproducen con permiso de Lawlor GL Jr, Fischer TJ, y Adelman DC (editores). *Manual of Allergy and Immunology*. Little Brown, 1994.

<sup>4</sup> LGP = linfadenopatía generalizada persistente. La categoría clínica A incluye infección aguda (primaria) por el VIH.

Sin embargo, aún no se ha definido cuál es la función de la inmunidad humoral para controlar la viremia o reducir la progresión de la enfermedad.

El desarrollo de análisis para medir la carga viral (conteo de VIH-RNA en plasma) ha contribuido a comprender la dinámica del virus, y ha proporcionado una herramienta para valorar la respuesta al tratamiento. En la actualidad se sabe que la replicación viral continúa durante la enfermedad, y que el deterioro inmunitario acontece a pesar de la latencia clínica. El riesgo de progresión a SIDA parece relacionarse con la carga viral individual después de la seroconversión. La notable disminución de las cifras de linfocito T CD4, característica de la infección por VIH, se debe a varios mecanismos, entre los cuales se incluyen: 1) destrucción directa mediada por el VIH de los linfocitos T CD4, 2) destrucción autoinmunitaria de los linfocitos T infectados con el virus, 3) depleción mediante fusión y formación de células gigantes multinucleadas (formación de sincitio), 4) toxicidad de las proteínas virales para los linfocitos T CD4 y precursores hematopoyéticos y 5) inducción de apoptosis (muerte celular programada). La información obtenida de diferentes series de pacientes ha demostrado que existe una correlación directa entre la cifra de linfocitos T CD4 y el riesgo de infecciones oportunistas definidoras del SIDA. La carga viral y el grado de depleción del linfocito T CD4 sirven como indicadores clínicos importantes del estado inmunitario en las personas infectadas por el VIH. La profilaxis de las infecciones oportunistas, como la neumonía por neumocistis, se inicia cuando las cifras de linfocitos T CD4 son entre 200 a 250 células/ $\mu$ L. En el mismo sentido, los pacientes con infección por VIH y menos de 50 linfocitos T CD4/ $\mu$ L, están en un riesgo significativamente mayor de desarrollar retinitis por citomegalovirus (CMV) e infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC).

Aparte de los linfocitos T CD4, otras células contribuyen a la patogénesis de la infección por VIH. Los monocitos, macrófagos y células dendríticas pueden infectarse con VIH y facilitar la transferencia del virus a los tejidos linfoides y sitios inmunoprivilegiados, como el SNC. Los monocitos infectados con VIH también liberan grandes cantidades de citocinas de fase aguda, lo que incluye IL-5, IL-6 y TNF, contribuyendo a los síntomas generales. En particular, el TNF se ha implicado en síndromes de desgaste grave que se observan en pacientes con enfermedad avanzada.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SIDA son consecuencia directa de la insuficiencia inmunitaria grave y progresiva inducida por el VIH. Los pacientes son susceptibles a una amplia variedad de infecciones atípicas u oportunistas con patógenos bacterianos, virales, protozoarios y micóticos. Los síntomas inespecíficos comunes incluyen fiebre, diaforesis nocturna y pérdida de peso. Esta última y la caquexia pueden deberse a náuseas, vómito, anorexia o diarrea y, con frecuencia, anuncian un mal pronóstico.

La incidencia de infecciones aumenta conforme la cantidad de linfocitos T CD4 disminuye. La infección

oportunistas más frecuente es la infección pulmonar por *Pneumocystis jiroveci*, y afecta a 75% de los pacientes. Las personas se presentan en la clínica con fiebre, tos, disnea e hipoxemia; ésta puede ser leve o poner en peligro la vida. El diagnóstico de neumonía por neumocistis puede hacerse mediante la sustentación de datos clínicos y radiográficos con tinción de las muestras de esputo inducido con tinción de Wright-Giemsa o de metenamina argéntica. Una tinción negativa del esputo no descarta la enfermedad en los pacientes con fuerte sospecha clínica de ésta, y para establecer el diagnóstico pueden necesitarse métodos diagnósticos adicionales como lavado broncoalveolar o biopsia transbronquial con fibra óptica. Las complicaciones de la neumonía por neumocistis incluyen neumotórax, enfermedad parenquimatosa progresiva con insuficiencia respiratoria grave, y con mayor frecuencia, reacciones adversas a medicamentos utilizados para tratamiento y profilaxis.

Por razones todavía no esclarecidas, los pacientes con infección por VIH presentan una tasa anormal de reacciones adversas a una amplia variedad de antibióticos, y con frecuencia desarrollan reacciones cutáneas graves y debilitantes.

Como consecuencia de la disfunción inmunitaria crónica, las personas infectadas por el VIH también están en gran riesgo de otras infecciones pulmonares, incluso las bacterianas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, así como las infecciones micobacterianas por *M. tuberculosis* o *M. avium intracellulare* (MAC), y las infecciones micóticas por *C. neoformans*, *H. capsulatum* o *C. immitis*. La sospecha clínica seguida de diagnóstico temprano de estas infecciones debe llevar a un tratamiento energético.

Debido al compromiso de la inmunidad celular, en la infección por el VIH se acelera significativamente el desarrollo de la tuberculosis activa. Se estima que en los pacientes infectados el riesgo de reactivación es de 5 a 10% anual, comparado con 10% para toda la vida en quienes no están infectados por este virus. Además, el diagnóstico puede retardarse debido a las respuestas cutáneas anérgicas. Hasta 70% de los pacientes infectados por el VIH con tuberculosis presentan manifestaciones extrapulmonares, y la aparición de resistencia a múltiples fármacos puede complicar el problema. El MAC es un patógeno menos virulento que *M. tuberculosis*, y las infecciones diseminadas por lo general se presentan sólo con una inmunodeficiencia clínicamente grave. Los síntomas son inespecíficos y de manera clásica consisten en fiebre, pérdida de peso, anemia y molestias gastrointestinales con diarrea.

La detección de candidiasis bucal (algodoncillo) y leucoplaquia pilosa durante el examen físico se correlaciona con la infección por el VIH e indica una progresión rápida al SIDA. La candidiasis bucal persistente se debe al sobrecrecimiento de *Candida* a partir de la flora normal de la boca, y la causa de la leucoplasia pilosa es el virus de Epstein-Barr. Las personas infectadas por el VIH con candidiasis bucal están en mayor riesgo de candidiasis esofágica, la cual se puede presentar con dolor subesternal y disfagia. Esta infección y su característica presentación clínica son tan frecuentes que la mayoría de los médicos la trata con tratamiento antimicótico

empírico. Si el paciente no responde con la rapidez que debería, es necesario buscar otras explicaciones de los síntomas esofágicos, como herpes simple e infecciones por citomegalovirus.

La diarrea persistente, en especial cuando se acompaña de fiebre alta y dolor abdominal, puede indicar una enterocolitis infecciosa. En tales casos, la lista de los posibles patógenos es grande e incluye bacterias, MAC, protozoarios (criptosporidios, microsporidios, *Isospora belli*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*) e incluso el mismo VIH. En estos pacientes se presentan con frecuencia gastropatía y malabsorción asociadas con el VIH, y se relacionan con disminución en la producción de ácido gástrico. Debido a esta disminución, los pacientes son más susceptibles a la infección con *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*.

Las lesiones cutáneas a menudo presentes en la infección por el VIH suelen clasificarse como infecciosas (virales, bacterianas, micóticas), neoplásicas o inespecíficas. En pacientes con compromiso de la inmunidad celular, los virus del herpes simple (VHS) y del herpes zoster (VHZ) pueden producir lesiones crónicas, persistentes o progresivas. Por lo general, el primero produce lesiones bucales o perianales, pero puede ser una afección para definir al SIDA cuando afecta al pulmón o esófago. Al parecer, el riesgo de infección diseminada por VHS o VHZ y la presencia de molusco contagioso se correlaciona con la extensión de la inmunocompetencia. En personas infectadas por el VIH es frecuente la dermatitis seborreica debida a *Pityrosporum ovale*, y las infecciones cutáneas micóticas (*Candida albicans*, especies de dermatófitos). El estafilococo puede producir foliculitis, furunculosis e impétigo buloso, y requiere un tratamiento intenso para evitar diseminación y sepsis. La angiomatosis bacilar es un trastorno dérmico potencialmente mortal, consiste en lesiones proliferantes de tipo tumoral a partir de las células del endotelio vascular, las cuales se generan por la infección por *Bartonella quintana* o *Bartonella henselae*. Las lesiones pueden semejar a las del sarcoma de Kaposi, pero responden al tratamiento con eritromicina o tetraciclina.

En los pacientes infectados por el VIH, las manifestaciones del SNC incluyen infecciones y neoplasias. Es frecuente que la toxoplasmosis se presente con lesiones ocupantes de espacio que causan cefalea, estado mental alterado, convulsiones o déficit neurológico focal. La meningitis criptocócica se manifiesta con cefalea y fiebre. Hasta 90% de los pacientes con meningitis criptocócica presentan una prueba sérica positiva al antígeno de *Cryptococcus neoformans*.

El complejo cognitivo motor asociado con el VIH, o complejo de demencia por SIDA, es la causa más diagnosticada del estado mental alterado en los pacientes infectados por el virus. Por lo general, los pacientes presentan dificultad con las tareas cognitivas, lentitud de la función motora, cambios de la personalidad y demencia intermitente. Hasta 50% de los pacientes con SIDA padecen este trastorno, quizá debido a la infección de la glía y los macrófagos por el VIH, la cual provoca cambios inflamatorios destructivos en el SNC. El diagnóstico diferencial puede ser extenso, incluye trastornos metabóli-

cos y encefalopatía tóxica debidos a fármacos. Otras causas del estado mental alterado son neurosífilis, encefalitis por citomegalovirus o VHS, linfoma, y leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad desmielinizante progresiva producida por un papovavirus JC.

Las manifestaciones de la infección por el VIH en el sistema nervioso periférico incluyen polineuropatías sensitivas, motoras e inflamatorias. Casi 33% de los pacientes presentan hormigueo, entumecimiento y dolor en las extremidades, quizá por la pérdida de los axones nerviosos por la infección neuronal directa por el VIH. Las neuropatías periféricas también tienen como causa el alcoholismo, enfermedad tiroidea, sífilis, deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación farmacológica (ddl, ddC), polirradiculopatía ascendente asociada con CMV y mielitis transversa. Con menor frecuencia, los pacientes infectados por el VIH pueden desarrollar polineuropatía inflamatoria desmielinizante similar al síndrome de Guillain-Barré; pero, a diferencia de las neuropatías sensoriales, ésta se presenta antes del inicio clínico de la inmunodeficiencia. Se desconoce el origen de este trastorno, aunque se sospecha una reacción autoinmunitaria, ya que por lo general la enfermedad responde favorablemente al tratamiento con plasmáferesis. En la infección por el VIH la causa más común de la rápida pérdida visual progresiva es la retinitis debida a infección por el citomegalovirus. Es posible que el diagnóstico se dificulte porque la infección por *Toxoplasma gondii*, microinfartos y necrosis retiniana producen pérdida visual.

Las neoplasias asociadas con el VIH con frecuencia presentes en el SIDA incluyen sarcoma de Kaposi, linfoma no de Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, carcinoma cervicouterino invasor y carcinoma anal de células escamosas. El deterioro de la vigilancia continua de la inmunidad y de la defensa y el aumento de la exposición a virus oncogénicos parecen contribuir al desarrollo de neoplasias.

El sarcoma de Kaposi es el cáncer más frecuente asociado con el VIH. En San Francisco, 15 a 20% de los varones homosexuales infectados por el virus desarrollan este tumor durante la evolución de su enfermedad. Por razones todavía desconocidas, este sarcoma es poco frecuente en mujeres y niños. A diferencia del sarcoma de Kaposi clásico, que afecta a los varones mayores de edad en el Mediterráneo, la enfermedad en las personas infectadas por el VIH puede presentarse con lesiones cutáneas localizadas o con afección visceral diseminada. Por lo general se trata de una enfermedad progresiva y la afección pulmonar puede ser mortal. Histológicamente, las lesiones del sarcoma de Kaposi consisten en una población de células mezcladas que incluye células endoteliales vasculares y células ahusadas en una red de colágeno. El virus del herpes 8 se ha asociado con sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA. Al parecer, el VIH induce citocinas y factores de crecimiento estimulantes de la proliferación celular, más que producir una transformación celular maligna. Clínicamente, el sarcoma de Kaposi suele presentarse como una lesión cutánea de color púrpura, o una lesión bucal indolora. Los sitios de la afección visceral incluyen pulmón, ganglios linfáticos, hígado y vías

gastrointestinales. En estas últimas, el sarcoma de Kaposi puede producir pérdida sanguínea crónica o hemorragia aguda. En el pulmón, a menudo se presenta como infiltrados nodulares coalescentes y bilaterales, casi siempre acompañados de derrames pleurales. Estos infiltrados pueden ser difíciles de diferenciar de las infecciones oportunistas.

En pacientes infectados por el VIH, el linfoma no Hodgkin es particularmente activo, y por lo general indica compromiso inmunitario grave. La mayor parte de estos tumores son linfomas de célula B de alto grado y tienden a diseminarse. Con frecuencia se afecta el SNC, ya sea como sitio primario o sitio extranodular de la enfermedad diseminada.

La displasia anal y el carcinoma de células escamosas también se presentan más en varones homosexuales infectados por el virus. Al parecer, estos tumores se asocian con infecciones concomitantes anal o rectal por el virus del papiloma humano (VPH). En las mujeres infectadas, la incidencia de displasia cervicouterina relacionada con el VPH es de hasta 40%, y la displasia puede progresar rápido a carcinoma cervicouterino invasivo.

Otras complicaciones de la infección por el VIH incluyen artritis, miopatía, síndromes gastrointestinales, disfunción de las glándulas suprarrenales y tiroidea, citopenias hemáticas y neuropatía. Desde que la enfermedad se describió en 1981, el conocimiento médico de la patogénesis subyacente del SIDA se ha incrementado a una velocidad sin precedente en la historia de la medicina. Este conocimiento ha dado lugar al rápido desarrollo de tratamiento dirigidos a controlar la infección por el VIH, así como a las numerosas infecciones oportunistas y cánceres que la complican.



## AUTOEVALUACIÓN

23. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas del SIDA?
24. ¿Cuáles son las etapas principales en el desarrollo del SIDA después de la infección por el VIH?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 5

Un niño de dos meses de edad es hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos con fiebre, hipotensión, taquicardia y letargo. En los antecedentes patológicos

resalta una hospitalización similar a las dos semanas de edad. En la exploración física se encuentra temperatura de 39 °C, candidiasis bucal (algodoncillo) y estertores en los campos pulmonares derechos. La radiografía de tórax muestra neumonía multilobular. Dado el antecedente de infecciones recurrentes graves, el pediatra sospecha una enfermedad de inmunodeficiencia.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es la causa más común de inmunodeficiencia en este niño? ¿por qué?
- B. ¿Cuáles son los defectos genéticos y celulares subyacentes asociados con esta enfermedad?
- C. ¿Cuál es el pronóstico global para pacientes con este trastorno?

### CASO 6

Un varón de 18 años de edad acude con fiebre, dolor facial y congestión nasal compatibles con un diagnóstico de sinusitis aguda. En los antecedentes patológicos resaltan múltiples infecciones de senos paranasales, dos episodios de neumonía y diarrea crónica, los cuales sugieren síndrome de inmunodeficiencia primaria. Los estudios diagnósticos establecen inmunodeficiencia variable común.

### Preguntas

- A. ¿Cuáles son las manifestaciones infecciosas comunes de la inmunodeficiencia variable común?
- B. ¿Cuál es la anomalía inmunitaria subyacente causante de estas infecciones?
- C. ¿Para cuáles infecciones se ha aumentado el riesgo en este paciente?
- D. ¿Cuál es el tratamiento indicado?

### CASO 7

Un varón de 31 años de edad que consume drogas inyectadas acude al servicio de urgencias con disnea como síntoma principal. Describe padecimiento de un mes de evolución con fiebres intermitentes y diaforesis nocturna asociados con tos seca. La disnea ha sido progresiva, al inicio sólo con el ejercicio, pero ahora se encuentra disneico en reposo. Al parecer presenta insuficiencia respiratoria moderada. Sus signos vitales son anormales, con fiebre de 39 °C, frecuencia cardíaca de 112/lpm, frecuencia respiratoria de 20/min y saturación de oxígeno de 88% con aire ambiental. La exploración física es por lo demás normal, pero registra una ausencia notable de ruidos pulmonares anormales. La radiografía torácica revela infiltrado intersticial difuso, característico de neumonía por neumocistis, una infección oportunista.

**Preguntas**

- A. ¿Cuál es la enfermedad subyacente que con más probabilidad causa la susceptibilidad de este hombre a la neumonía por neumocistis?
- B. ¿Cuál es la patogénesis de la inmunosupresión causada por la enfermedad subyacente?
- C. ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?, ¿cuáles son las manifestaciones clínicas comunes que se observan durante su progresión?

**REFERENCIAS****Generales**

- Delves PJ, Roitt IM: The immune system: Second of two parts. Lymphocytes and lymphoid tissue. *N Engl J Med* 2000; 343:108.
- Gleich GJ: Mechanism of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651.
- Kinet JP: The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 1999; 17:931.
- Leung DY: Molecular basis of allergic diseases. *Mol Genet Metab* 1998;63:157.
- Middleton E *et al.* (editors): *Allergy Principles and Practice*, 6th ed. Mosby, 2004.
- Mosmann TR *et al.*: Two types of murine helper T cells clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348.
- Zweiman B *et al.*: Sequential patterns of inflammatory events during developing and expressed skin late-phase reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:776.

**Rinitis alérgica**

- Barnes PJ: New directions in allergic diseases: Mechanism-based anti-inflammatory therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:5.
- Corren J: Rhinitis therapy in preventing hospitalization for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415.
- Durham SR *et al.*: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468.
- Gendo K: Strategies for evaluating allergic rhinitis. *Ann Intern Med* 2004;140:278.
- Juniper EF: Impact of upper respiratory allergic diseases on quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S386.
- Naclerio RM, Baroody F: Understanding the inflammatory processes in upper allergic airway disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S345.
- Rolland J, O'Hehir R: Immunotherapy of allergy: anergy, deletion, and immune deviation. *Curr Opin Immunol* 1998;10:640.
- Sly R: Epidemiology of allergic rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;22:67.

**Enfermedades por inmunodeficiencia primaria**

- Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313.
- Cunningham-Rundles C: Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2001;21:303.
- Lekstrom-Himes JA, Gallin JI: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1703.
- Sneller MC: Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001;321:42.
- Stiehm ER (editor). *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 4th ed. Saunders, 1996.
- World Health Organization Scientific Group. Primary immunodeficiency diseases. *Clin Exper Immunol* 1997;109 (Suppl 1):1.

**SIDA**

- Gandhi RT: Immunologic control of HIV-1. *Annu Rev Med* 2002;53:149.
- Grossman ZM: CD4+ T-cell depletion in HIV infection: Are we closer to understanding the disease? *Nat Med* 2002;8:319.
- Hogan CM, Hammer SM: Host determinants in HIV infection and disease. Part 1: Cellular and humoral immune responses. *Ann Intern Med* 2001;134:761.
- Hogan CM, Hammer SM: Host determinants in HIV infections and disease. Part 2: Genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics. *Ann Intern Med* 2001; 134:978.
- Katz M, Hollander H: HIV infection. In: *Current medical diagnosis and Treatment* 2005. Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis M (editors). McGraw-Hill, 2005.
- 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1.

# Enfermedades infecciosas

Karen C. Bloch, MD, MPH

Las enfermedades infecciosas causan morbilidad y mortalidad significativas, en especial en aquellos individuos que son más vulnerables a las enfermedades: los muy jóvenes, los ancianos, los inmunocomprometidos y los pobres.

La patogénesis de las enfermedades infecciosas depende de las relaciones entre el huésped humano, el agente infeccioso y el ambiente externo. En la figura 4-1 se describe un ejemplo de la relación huésped-agente-ambiente para el estudio de las enfermedades infecciosas. El agente infeccioso puede ser exógeno (es decir, no se encuentra normalmente en el cuerpo), o endógeno (es decir, que se puede cultivar en forma sistemática de un sitio anatómico particular, pero en condiciones normales no causa enfermedad en él). Se produce infección cuando el agente exógeno se introduce al huésped a través del ambiente o cuando un agente endógeno rebasa la inmunidad innata del huésped, para causar la enfermedad. Es claro que la susceptibilidad del huésped desempeña una función importante en cualquiera de estos casos.

El ambiente incluye vectores, (insectos y otros portadores que transmiten el agente infeccioso), y huéspedes zoonóticos o reservorios (animales que portan el agente infeccioso, y a menudo actúan para amplificar este agente infeccioso). Por ejemplo, los ratones de patas blancas sirven como reservorios animales para *Borrelia burgdorferi*, la bacteria que causa la enfermedad de Lyme. La garrapata *Ixodes* sirve como un insecto vector. La infección en el ratón es asintomática, y las bacterias pueden multiplicarse a valores altos en ese animal. Cuando la larva de la garrapata se alimenta de un ratón infectado, se infecta en forma secundaria con *B. burgdorferi*, y esta infección persiste cuando la garrapata muda a ninfa. Posteriormente, cuando una ninfa infectada se alimenta de un ser humano, la bacteria es transmitida a la corriente sanguínea del huésped.

El estudio de las enfermedades infecciosas requiere comprensión de la patogénesis al nivel de la población, individual, celular y genética. Por ejemplo, al nivel de la población, la diseminación de la tuberculosis en la comunidad se relaciona con interacciones sociales de un huésped humano infectante. Las epidemias de tubercu-

losis han ocurrido en refugios para desamparados, prisiones, bares y asilos con un caso índice que se mantiene en contacto estrecho con las personas susceptibles. A nivel individual, la tuberculosis es ocasionada por la inhalación de gotas de secreciones respiratorias que contienen bacilos tuberculosos, transportados a través del aire. A nivel celular, estos bacilos activan a las células T, las cuales desempeñan una función decisiva para contener la infección. Los individuos con alteración de la respuesta de las células T (p. ej., los infectados con VIH) se encuentran en riesgo particularmente elevado de tuberculosis primaria al momento de la infección inicial o para la reactivación de tuberculosis latente cuando disminuyen sus mecanismos inmunitarios. Por último, a nivel genético, los individuos con polimorfismos específicos en los genes de las proteínas de macrófagos tal vez se encuentran en un riesgo significativamente mayor de tuberculosis pulmonar.

Ciertos microorganismos específicos tienden a causar algunos tipos de infecciones: *Streptococcus pneumoniae* con frecuencia causa neumonía, meningitis y bacteriemia, pero rara vez causa endocarditis (infección de las válvulas cardíacas); *Escherichia coli* es una causa común de infecciones gastrointestinales y urinarias; los parásitos del género *Plasmodium* infectan eritrocitos y hepatocitos para causar paludismo; *Entamoeba histolytica* causa disentería amebiana y absceso hepático, etc. En el cuadro 4-1 se presenta un método clínico para obtener la historia clínica del paciente, en donde se consideran las características del huésped y del ambiente para identificar los microorganismos que con mayor probabilidad se asocian con síndromes clínicos específicos.

## DEFENSAS DEL HUÉSPED CONTRA LA INFECCIÓN

El cuerpo humano tiene la capacidad de controlar la infección a través de diferentes mecanismos. Las barreras físicas impiden la entrada de bacterias desde el ambiente externo y desde sitios normalmente colonizados en el

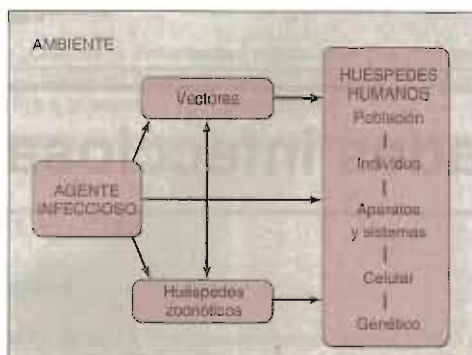


Figura 4-1. Relaciones fundamentales implicadas en el modelo de interacción de huésped-agente-ambiente. En el huésped, los mecanismos patógenos se extienden desde el nivel de la población (p. ej., transmisión persona a persona) al nivel de los procesos moleculares y celulares (p. ej., susceptibilidad genética).

cuerpo hacia áreas anatómicas estériles. Cuando estas defensas físicas se rompen, se activa el sistema inmunitario (figura 4-2). La inmunidad constitutiva o innata, proporcionada por proteínas preformadas (p. ej., complemento) y células inmunitarias (p. ej., fagocitos) se activa por proteínas extrañas no específicas, lo que permite una respuesta inmediata al material extraño. La inmunidad inducida o adaptativa incluye respuestas adaptativas tempranas y tardías activadas por proteínas antigénicas específicas (p. ej., la producción de anticuerpos activos contra cepas específicas de *S. pneumoniae* contenidas en la vacuna neumocócica en una persona antes vacunada). La inducción de estas células receptoras inmunitarias específicas, que puede tardar varios días en huéspedes no expuestos antes a dichos antígenos, ocurre con mucho más rapidez durante una reinfección cuando el sistema inmunitario ha sido primovacunado por una exposición previa. La protección inmunitaria, que ocurre después de la exposición inicial (por infección o vacuna-

Cuadro 4-1. Obtención de la historia clínica en el diagnóstico de enfermedades infecciosas

Componente de la historia clínica	Antecedentes específicos del huésped	Características del ambiente	Antecedentes específicos del agente
Manifestaciones clínicas de la enfermedad actual	Edad Sexo Síntomas: duración, gravedad, patrón	Sitios de contagio: casa, asilos, hospital Estación del año	Meningitis por <i>Listeria</i> en ancianos y recién nacidos, pero rara vez en otros grupos de edad; epidemias de influenza en meses de invierno; Infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a metilicina en pacientes hospitalizados
Antecedentes patológicos (incluye medicamentos, alergias e inmunizaciones)	Inmunocompromiso (p. ej., VIH, trasplante, uso de esteroides, quimioterapia, asplenia). Enfermedades concomitantes (p. ej., neumopatía obstructiva crónica, diabetes, abuso de alcohol)	Exposición a agentes infecciosos (p. ej., hospitalización reciente transfusión sanguínea)	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en individuos infectados con VIH; colitis por <i>Clostridium difficile</i> con la administración reciente de antibióticos
Hábitos y exposiciones	Uso de sustancias (p. ej., alcohol, cigarrillos, tipo y vía de administración de drogas ilícitas)	Contacto sexual Exposición en exteriores (infecciones transmitidas por artrópodos) Mascotas	Infecciones o agentes infecciosos relacionados con hábitos específicos del huésped (p. ej., infecciones por VIH o endocarditis por <i>S. aureus</i> en usuarios de drogas inyectadas)
Antecedentes sociales	Ocupación:	Hacinamiento en instituciones: dormitorios, prisiones, refugios, barracas Desamparados Viajes	Virus de la hepatitis B en personas que extraen sangre; meningitis meningocócica en estudiantes de primer año que viven en dormitorios de colegios
Antecedentes familiares	Tuberculosis, síndromes de deficiencia inmunitaria		Reactivación de tuberculosis latente
Interrogatorio por aparatos y sistemas	Síntomas por aparatos y sistemas: constitucionales (fiebre, escalofrío, diaforesis nocturna, pérdida de peso); sistema nervioso central (cefalea, confusión); sistema cardiovascular (mareo); pulmones (tos, disnea); genitourinario (leucorrea, disuria); aparato digestivo (dolor abdominal, diarrea); piel (exantema)	Pérdida de la integridad de la piel, toma de sangre, traumatismos, rasguños, acupuntura, dispositivos protésicos (sonda de Foley, dispositivo intrauterino), procedimientos dentales (limpieza, extracción), endoscopia	Endocarditis después de manipulación dental; infección por tétanos después de perforar la piel con agujas no estériles; mononucleosis aguda en pacientes con fiebre y faringodinia





Figura 4-2. Fases de la respuesta del huésped a la infección. Durante las etapas tempranas de la infección inicial, predominan los mediadores no específicos (complemento, fagocitos). La inmunidad adaptativa (producción de anticuerpos, estimulación de linfocitos) requiere expansión clonal después de la identificación de antígenos específicos. Una vez que se induce inmunidad específica contra un agente, la respuesta inmunitaria permanece preparada, de forma que la respuesta a la reinfección es mucho más rápida.

ción) a través de la generación de linfocitos de memoria y anticuerpos específicos contra el patógeno, permite una respuesta mucho más rápida a la reinfección. Estos componentes de la respuesta inmunitaria se revisan en detalle más adelante.

## FLORA MICROBIANA NORMAL

El cuerpo humano en condiciones normales transporta numerosas especies de bacterias, virus, hongos y protozoarios. La mayor parte de éstos son comensales o "flora normal", definidos como microorganismos que viven en simbiosis con el huésped humano, pero que rara vez causan enfermedad (figura 4-3). Los sitios anatómicos donde normalmente se encuentra la bacteria incluyen piel (estafilococos y difteroides), orofaringe (estreptococos y anaerobios), intestino grueso (enterococos, bacilos entéricos) y vagina (lactobacilos).

Puede ser difícil establecer cuándo un microorganismo aislado es un componente de flora normal más que un patógeno invasor. Por ejemplo, el cultivo de estafilococos de una muestra de sangre puede representar contaminación cutánea al momento de la flebotomía o indicar una infección en el torrente sanguíneo potencialmente mortal. Indicios útiles incluyen síntomas y signos de infección (p. ej., tos, fiebre) y la presencia de células inflamatorias (p. ej., células polimorfonucleares en el esputo y aumento en la proporción de neutrófilos inmaduros en sangre). El aislamiento de un patógeno obligado como *Mycobacterium tuberculosis* de cualquier sitio es diagnóstico de infección. Por fortuna, pocos microorganismos son patógenos absolutos. Por ejemplo, *Neisseria meningitidis*, una de las principales bacterias que causan meningitis, puede cultivarse de la orofaringe hasta en

10% de individuos asintomáticos, en cuyo caso representa flora transitoria normal. Incluso siendo asintomático, el huésped puede servir como portador, transfiriendo la bacteria a individuos susceptibles. Las infecciones por comensales que rara vez causan enfermedad (p. ej., *Candida albicans*), o los microorganismos ubicuos en el entorno, por lo general no se consideran patógenos humanos (p. ej., complejo por *Mycobacterium avium*; MAC) y se consideran infecciones oportunistas. Estas infecciones ocurren casi en forma exclusiva en huéspedes inmunocomprometidos como en pacientes infectados por VIH o en receptores de trasplante. Los agentes son oportunistas porque toman ventaja en las alteraciones de la inmunidad del huésped para causar la infección, pero rara vez causan enfermedad en huéspedes inmunocompetentes.

El sitio en el cual se cultiva un microorganismo es importante para diferenciar colonización de infección. La proliferación de cualquier microorganismo en un sitio que en condiciones normales es estéril, por ejemplo sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial (articular) o en tejidos profundos del cuerpo, es diagnóstica de infección. Por ejemplo, *Bacteroides*, el género predominante de bacterias en el colon, puede causar abscesos intraabdominales y septicemia, cuando se ha perdido la integridad de la mucosa del colon. *Staphylococcus epidermidis*, un comensal cutáneo común, puede causar bacteriemia después de la colocación de catéteres intravasculares. El conocimiento de la flora endógena puede ser útil para establecer la causa de cualquier infección y puede ayudar en la elección empírica de la antibioticoterapia.

Cuando se altera la delicada simbiosis entre los comensales y el huésped, puede haber proliferación de flora normal, ya sea por microorganismos endógenos o

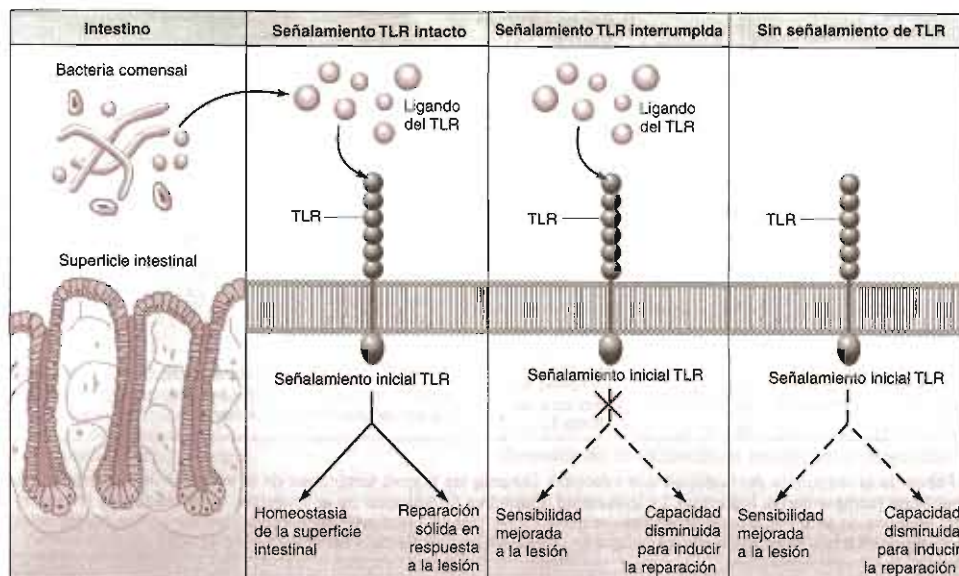


Figura 4-3. La bacteria comensal segrega ligandos del receptor parecidos a toll (TLR) que se unen a TLR en la superficie del tejido intestinal normal. Esta interacción estimula el señalamiento inicial, que protege contra lesión celular. La interrupción del señalamiento de TLR o el antibiótico asociado con la erradicación de la bacteria comensal ocasiona una capacidad comprometida del epitelio intestinal para resistir la lesión y reparar el daño celular. (Modificada y reproducida, con permiso de Madara J: Building and intestine—architectural contributions of commensal bacteria. *N Engl J Med* 2004;351:1686.)

exógenos. Este fenómeno, que puede ser transitorio o persistente, se denomina colonización. Por ejemplo, los antibióticos de amplio espectro destruirán la flora vaginal normal, como los lactobacilos, y permitirán la proliferación de hongos del género *Candida* (levaduras). Cuando ocurre el reemplazo de la flora normal en el entorno hospitalario, se dice que los colonizadores son de adquisición nosocomial. Los microorganismos nosocomiales son patógenos importantes porque a menudo son resistentes a varios antibióticos. No es raro que la colonización evolucione a infección sintomática. Por ejemplo, los individuos hospitalizados por periodos prolongados a menudo sufren colonización con bacterias gramnegativas como *Pseudomonas aeruginosa*. Estos individuos se encuentran en mayor riesgo de infecciones potencialmente mortales como neumonía por pseudomonas.

Los mecanismos de defensa del huésped que sirven para inhibir la colonización por bacterias patógenas incluyen: 1) eliminación mecánica, 2) destrucción por células fagocíticas y 3) privación a los microorganismos de los nutrientes necesarios. Los colonizadores exitosos se han adaptado para evadir o rebasar estas defensas. Por ejemplo, los gonococos, las bacterias que ocasionan gonorrea, evitan su excreción en la orina al adherirse al epitelio mucoso de las vías urinarias con sus *pili* (proyecciones digitaliformes). Los neumococos resisten a la fagocitosis mediante la encapsulación en una capa viscosa que altera la fagocitosis por los neutrófilos. Algunos estafilococos elaboran enzimas conocidas

como hemolisinas, que destruyen los eritrocitos del huésped, lo que les da acceso a una fuente de hierro, necesaria para ellos.

Por lo general, es fácil la colonización de los sitios que normalmente son estériles o tienen muy pocos microbios, porque no hay competencia por los nutrientes con la flora endógena. No obstante, las defensas del huésped en estos sitios a menudo son vigorosas. Por ejemplo, el estómago en condiciones normales es estéril porque pocos microbios pueden sobrevivir a un pH gástrico normal de 4.0. Sin embargo, si se utilizan antiácidos para disminuir la acidez gástrica, ocurre colonización del estómago y tráquea con bacterias gramnegativas.

La flora normal evita la colonización a través de varios mecanismos. Estos microorganismos a menudo tienen una ventaja selectiva sobre los colonizadores en cuanto a que ya se han establecido en un nicho anatómico. Esto significa que están unidos a receptores sobre las células del huésped y que son capaces de metabolizar nutrientes locales. Muchas especies de la flora normal son capaces de producir bacteriocinas, proteínas que son tóxicas para otras cepas u otras especies bacterianas. Por último, la flora normal promueve la producción de anticuerpos que pueden ocasionar reacción cruzada con microorganismos colonizadores. Por ejemplo, un anticuerpo producido contra *E. coli*, una bacteria gramnegativa que suele encontrarse en el colon presenta reacción cruzada con el polisacárido capsular de la cepa productora de meningitis de *N. meningitidis*. Cuando se altera la

flora normal (p. ej., por la administración de antibióticos de amplio espectro) una especie bacteriana puede predominar o una bacteria exógena puede lograr ventaja selectiva lo que permite la colonización y predispone al huésped a la infección.

## DEFENSAS CONSTITUTIVAS DEL CUERPO

Las defensas constitutivas del cuerpo humano son barreras no específicas contra enfermedades infecciosas que no requieren contacto previo con los microorganismos. Estas defensas consisten de barreras físicas (p. ej., piel) y químicas (p. ej., secreciones de ácido gástrico) simples que evitan la entrada fácil de microorganismos al cuerpo. Algunos agentes infecciosos utilizan un vector (p. ej., un insecto) para evitar las barreras estructurales y obtener acceso directo a la sangre o tejidos blandos del cuerpo. Una vez que el agente ha entrado al cuerpo, las principales defensas constitutivas son la respuesta inflamatoria aguda y el sistema del complemento. Estas defensas pueden neutralizar al agente, reclutar células fagocíticas e inducir una respuesta más específica a través de los mecanismos inmunitarios humoral y celular. Las defensas corporales constitutivas son importantes desde el punto de vista evolutivo para permitir a los seres humanos encontrarse y adaptarse a diversos entornos nuevos y en cambio constante.

### Barreras físicas y químicas a la infección

El epitelio escamoso de la piel es la primera línea de defensa contra microorganismos que se encuentran en el mundo exterior. Conforme las células queratinizadas de la superficie epitelial se descaman, la piel mantiene su barrera protectora al generar nuevas células epiteliales por debajo de la superficie. La piel también está recubierta con aceites y humedad producidos por las glándulas sebáceas y sudoríparas. Estas secreciones contienen ácidos grasos que inhiben el crecimiento bacteriano. La mala irrigación de la piel puede ocasionar maceración cutánea y aumento de la susceptibilidad a la infección. Por ejemplo, los pacientes encamados o con debilitamiento crónico pueden sufrir úlceras por decúbito debido a la presión constante en las partes declive, lo que predispone a infecciones graves por flora cutánea por lo demás inocua.

Las mucosas también proporcionan una barrera física a la invasión microbiana. Las mucosas de boca, faringe, esófago y vías urinarias inferiores están compuestas de varias capas de células epiteliales, mientras que las de las vías respiratorias superiores, tubo digestivo y vías urinarias altas son capas únicas y delicadas de células epiteliales. Tales mucosas están cubiertas por una capa protectora de moco, la cual atrapa partículas extrañas y evita que alcancen el recubrimiento de células epiteliales. Como el moco es hidrofílico, muchas sustancias producidas por el cuerpo se difunden con facilidad a la superficie, lo que incluye enzimas con actividad antimicrobiana como lisozimas y peroxidasas.

## Respuesta inflamatoria

Cuando un microorganismo cruza la epidermis o la superficie epitelial de las mucosas, se encuentra con otros componentes de las defensas constitutivas del huésped. Estas respuestas son constitutivas porque no son específicas y no requieren contacto previo con el microorganismo para ser eficaces. Desde el punto de vista clínico, los signos de inflamación (calor, eritema, dolor y aumento de volumen) son característicos de infección localizada, lesión tisular secundaria y respuesta del huésped a la lesión. La irrigación al área afectada se aumenta en respuesta a la vasodilatación y los capilares se vuelven más permeables, lo que permite que los anticuerpos, complemento y leucocitos crucen el endotelio y alcancen el sitio de la lesión. Una consecuencia importante de la inflamación es que el pH de los tejidos inflamados disminuye, creando un entorno hostil para el microorganismo. El aumento en el flujo sanguíneo al área permite el reclutamiento continuo de células inflamatorias y de los componentes necesarios para la reparación tisular y recuperación.

Cuando un microorganismo entra al tejido del huésped, activa el sistema de complemento y los componentes de la cascada de coagulación, e induce la liberación de mediadores químicos de la respuesta inflamatoria. Tales mediadores producen aumento en la permeabilidad vascular y vasodilatación característica de la inflamación. Por ejemplo, las anafilatoxinas C3a, C4a y C5a, producidas por la activación del complemento, estimulan la liberación de histamina por las células cebadas. La histamina causa dilatación de los vasos sanguíneos y además aumenta su permeabilidad. También se libera bradicinina, lo que aumenta la permeabilidad vascular.

Las citocinas proinflamatorias incluyen interleucina-1 (IL-1), interleucina-6, factor de necrosis tumoral e interferón  $\gamma$ . Estos factores, solos o en combinación, promueven fiebre, producen signos de inflamación local y desencadenan respuestas catabólicas. Durante la infección grave, se altera la síntesis de proteínas hepáticas, modificando el perfil de proteínas séricas. A dicha modificación se le ha denominado reacción de fase aguda. Por lo común, se reduce la concentración de albúmina sérica mientras se incrementan la proteína amiloide A, proteína C reactiva, ferritina y varias proteínas inhibitoras. Las concentraciones séricas de hierro y cinc disminuyen al mismo tiempo. Se incrementa el estado catabólico aún más por aumentos simultáneos en las concentraciones circulantes de cortisol, glucagón, catecolaminas y otras hormonas.

Las respuestas inflamatorias leves a moderadas sirven a funciones importantes en las defensas del huésped. Por ejemplo, el incremento en la temperatura corporal puede inhibir la replicación viral. La hiperemia inflamatoria y la neutrofilia sistémica optimizan la llegada de fagocitos a los sitios de infección. La disminución en la disponibilidad de hierro inhibe el crecimiento de microbios como *Yersinia*, que requiere este elemento como nutriente. No obstante, cuando la respuesta in-

flamatoria se vuelve extrema puede ocasionar daño tisular extenso, como sucede en los casos de septicemia.

### Sistema de complemento

El sistema de complemento está compuesto por una serie de proteínas plasmáticas y receptores celulares de membrana que son mediadores importantes de las defensas del huésped y la inflamación (figura 4-4). La mayor parte de efectos significativos desde el punto de vista biológico del sistema de complemento son mediados por su tercer componente (C3) y los componentes terminales (C5 a C9). A fin de llevar a cabo sus funciones inflamatorias y de defensa, primero deben activarse C3 y C5 a C9. Se han identificado dos vías de activación del complemento y se han denominado vías clásica y alterna. La vía clásica se activa por complejos antígeno-anticuerpo o por partículas cubiertas con anticuerpos, y la

vía alterna se activa por mecanismos independientes de anticuerpos, por lo general por interacción con componentes de la superficie bacteriana. Ambas vías forman la convertasa de C3, la cual degrada el componente C3 del complemento, una proteína común fundamental para ambas vías. Después, las dos vías continúan en forma idéntica para unirse a componentes de acción tardía a fin de formar un complejo que ataca la membrana (C5 a C9), lo que ocasiona destrucción de la célula blanco.

Una vez activado, el complemento funciona para incrementar las defensas antimicrobianas en varias formas. Éste facilita la fagocitosis a través de proteínas denominadas opsoninas, las cuales recubren los microorganismos invasores, volviéndolos susceptibles a la fagocitosis y destrucción por neutrófilos y macrófagos. Los complejos de ataque de la membrana derivados del complemento se insertan en la membrana de un microorganismo, ocasionando aumento de la permeabilidad y lisis

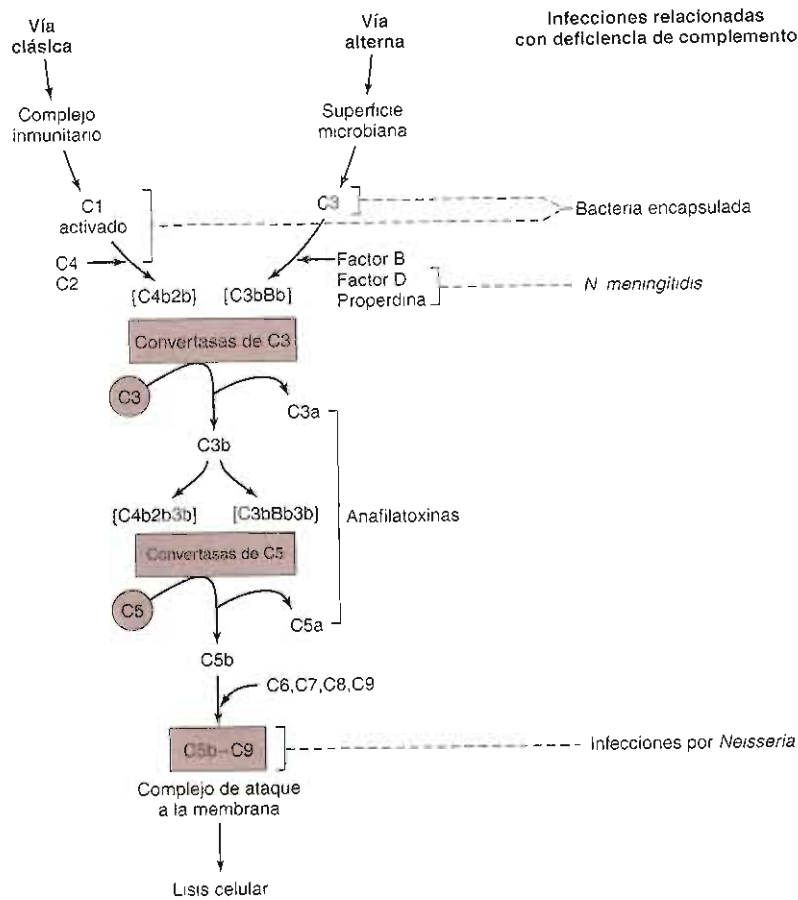


Figura 4-4. Secuencia de la reacción del complemento e infecciones asociadas con estados de deficiencia. (Modificada y reproducida con autorización de Nairn R: Immunology. En: Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology, 22nd ed. Brooks GF, Butel JS, Morse SA [editores]. McGraw-Hill, 2001.)

subsiguiente de la célula. El complemento también actúa en forma indirecta a través de la producción de sustancias que son quimiotácticas para leucocitos y a través de la promoción de la respuesta inflamatoria.

Los trastornos heredados del complemento se asocian con aumento en el riesgo de infecciones bacterianas. En pacientes con deficiencia de complemento se observan infecciones específicas relacionadas con las funciones biológicas de los componentes faltantes (figura 4-3). Los pacientes con deficiencia de C3 o de un componente de cualquiera de ambas vías necesarias para la activación de C3, por lo común tienen aumento de la susceptibilidad a infecciones con bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Por el contrario, los pacientes con deficiencia de C5 a C9 tienen resistencia normal a las bacterias encapsuladas, porque la opsonización mediada por C3b se encuentra intacta. Sin embargo, estos pacientes son inusualmente susceptibles a infecciones potencialmente mortales con *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, porque son incapaces de formar un complejo de ataque a la membrana y, por tanto, no pueden destruir la membrana celular de *Neisseria*. Las enfermedades por deficiencia de complemento pueden ser más comunes entre pacientes con ciertas enfermedades infecciosas de lo que antes se creía. Por ejemplo, casi 15% de los pacientes con infecciones meningocócicas sistémicas tienen deficiencia heredada de un componente terminal del complemento.

## Fagocitosis

Después de que se han penetrado las barreras naturales de piel o mucosas, las células fagocíticas (neutrófilos, monocitos y macrófagos) constituyen la siguiente línea de defensa. El proceso de internalización de microorganismos por estas células (fagocitosis) implica la unión del microorganismo a la superficie celular. Esto desencadena la extensión de un pseudópodo para englobar la bacteria en una vesícula endocítica o fagosoma. Los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) circulantes son los fagocitos mejor estudiados. Antes de la activación por sustancias quimiotácticas, los neutrófilos circulan en un estado de quiescencia metabólica. Cuando los factores quimiotácticos, metabolitos del ácido araquidónico o productos de la degradación de complemento interactúan con receptores específicos de la membrana de los PMN, los neutrófilos se activan con rapidez y se desplazan en dirección de las sustancias quimiotácticas. Después de la fagocitosis, el mecanismo por medio del cual los fagolisosomas destruyen a los microorganismos pueden dividirse en procesos dependientes o independientes de oxígeno. Los defectos funcionales o deficiencias cuantitativas de neutrófilos producen aumento en la frecuencia de diversas infecciones.

La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos absolutos < 1 000 células/μL y es un factor preponderante común para las infecciones bacterianas o micóticas. El riesgo de infecciones es inversamente proporcional al número de neutrófilos, incrementándose en forma significativa con recuentos de neutrófilos < 500

células/μL. Mientras mayor duración tenga la neutropenia intensa, mayor es el riesgo de desarrollar infección. Al primer signo de infección (p. ej., fiebre), estos pacientes deben recibir antibióticos de amplio espectro para cubrir patógenos bacterianos potencialmente mortales. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de infecciones por diversos patógenos micóticos invasores por la inmunodeficiencia subyacente (p. ej., *Aspergillus*), necesidad de catéteres venosos centrales por periodos prolongados (p. ej., *Candida*) y uso frecuente de hiperalimentación (p. ej., *Malassezia furfur*) en esta población.

Se han descrito varios trastornos heredados graves de la función de los neutrófilos, lo que incluye síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de mieloperoxidasa y enfermedades granulomatosas crónicas. El síndrome de Chédiak-Higashi es un trastorno hereditario autosómico recesivo poco frecuente, en el cual los neutrófilos tienen un defecto profundo en la formación de gránulos intracelulares. Las bacterias opsonizadas, como *S. aureus* se fagocitan normalmente, pero la bacteria viable persiste en el interior de la célula, tal vez por la incapacidad de los gránulos intracelulares de los neutrófilos para fusionarse con los fagosomas a fin de formar fagolisosomas. Los pacientes con dicho síndrome experimentan enfermedades bacterianas recurrentes, la mayor parte de las cuales afecta la piel, tejidos blandos y porciones superiores e inferiores de las vías respiratorias.

La deficiencia de mieloperoxidasa es el trastorno más común de los neutrófilos, con una prevalencia de 1 caso por 2 000 individuos. En este trastorno, la fagocitosis, quimiotaxis y desgranulación son normales, pero se encuentra retrasada la actividad microbicida para las bacterias. En general, estos pacientes no sufren de infecciones recurrentes. En contraste, la enfermedad granulomatosa crónica son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que se caracterizan por la incapacidad de las células fagocíticas para producir superóxidos. El defecto afecta a los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y algunos macrófagos. Está afectada la destrucción intracelular dependiente de oxígeno y estos pacientes son susceptibles a infecciones recurrentes y a menudo potencialmente mortales. Los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica también tienden a formar granulomas en los tejidos, sobre todo en pulmones, hígado y bazo y son particularmente susceptibles a infecciones con *S. aureus* y hongos del género *Aspergillus*.

## INDUCCIÓN DE DEFENSAS DEL CUERPO

Aunque que las defensas constitutivas del huésped contra agentes infecciosos por lo general no son específicas y no necesitan exposición previa a un agente invasor, las defensas inducidas son muy específicas y se alteran en forma cuantitativa y cualitativa por la exposición previa a un antígeno. Los detalles de la fisiopatología del sistema inmunitario del huésped se revisan en el capítulo 3. En el cuadro 4-2 se muestran las infecciones asociadas con defectos comunes en la respuesta inmunitaria inducida.

Cuadro 4-2. Infecciones asociadas con defectos comunes en las respuestas inmunitarias humoral y celular<sup>1</sup>

Defecto en la respuesta inmunitaria del huésped	Ejemplos de defectos en el estado inmunitario	Agentes causales comunes de infección
Deficiencia o disfunción de linfocito T	Aplasia o hipoplasia tímica Trasplante de órgano sólido Uso de corticosteroides Embarazo	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , herpes simple, herpes zoster
	SIDA	<i>Pneumocystis jiroveci</i> , citomegalovirus, herpes simple, complejo del <i>Mycobacterium avium</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>Candida</i>
Deficiencia o disfunción de células B	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X de Bruton Agammaglobulinemia Leucemia linfocítica crónica Mieloma múltiple	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , otros <i>estreptococos</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>P. jiroveci</i> , enterovirus
	Deficiencia selectiva de IgM	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>
	Deficiencia selectiva de IgA	<i>G. lamblia</i> , virus de la hepatitis, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Deficiencia o disfunción mixtas de células T y B	Hipogammaglobulinemia común variable	<i>P. jiroveci</i> , citomegalovirus, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> otras bacterias
	Ataxia-telangiectasia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>jiroveci</i> , <i>G. lamblia</i>
	Inmunodeficiencia combinada grave	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>P. jiroveci</i> , virus de la varicela, virus de la rubéola, citomegalovirus

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Madoff LC, Kasper DL. Introduction to infectious diseases: Host-parasite interaction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14nd ed. Fauci AS et al. (editores). McGraw-Hill, 1998.

## ESTABLECIMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Una enfermedad infecciosa ocurre cuando un microorganismo patógeno causa inflamación o disfunción orgánica. Esto puede ser causado en forma directa por la infección misma, como cuando el agente causal se multiplica en el huésped, o en forma indirecta como resultado de la respuesta inflamatoria del huésped. Muchas infecciones son subclínicas y no producen manifestaciones obvias de la enfermedad. Para causar infección evidente, todos los microorganismos deben pasar a través de las siguientes etapas (cuadro 4-3), el microorganismo debe: 1) encontrar al huésped; 2) entrar al huésped, 3) multiplicarse y diseminarse desde el sitio de entrada y 4) causar lesión tisular al huésped, ya sea en forma directa (p. ej., citotoxinas) o en forma indirecta (respuesta inflamatoria del huésped). La gravedad de la infección varía de asintomática a potencialmente mortal, y la evolución puede ser aguda, subaguda o crónica. Ya sea que la infección sea subclínica o evidente: 1) el resultado es una resolución (p. ej., erradicación del patógeno infectante), 2) infección crónica activa (p. ej., VIH o hepatitis), 3) excreción asintomática prolongada del agente (p. ej., estado de portador con *Salmonella typhi*) latencia del agente en los tejidos del huésped (p. ej., tuberculosis latente), o 5) muerte del huésped por la infección.

A excepción de las infecciones congénitas (adquiridas *in utero*) causadas por agentes como virus de la rubéola, *T. pallidum* y citomegalovirus, el ser humano inicia su primer encuentro con los microorganismos al naci-

miento. Durante el parto, el recién nacido se pone en contacto con microorganismos presentes en el canal vaginal de la madre o en su piel. La mayor parte de las bacterias que se encuentra el recién nacido no son nocivas, y para aquellas que causan infección el recién nacido por lo general tiene inmunidad pasiva a través de anticuerpos adquiridos de la madre *in utero*. Por ejemplo, los recién nacidos se encuentran protegidos contra infecciones por *H. influenzae* por medio de anticuerpos maternos durante los primeros seis meses de vida, hasta que disminuye la inmunidad pasiva y se incrementa el riesgo de infección con esta bacteria. Por otra parte, los recién nacidos cuyas madres tienen colonización vaginal con estreptococo del grupo B se encuentran en mayor riesgo de infecciones graves durante el periodo neonatal con este microorganismo como septicemia y meningitis.

La entrada directa al huésped (es decir al evitar las barreras físicas y químicas habituales) ocurre a través de penetración. Esto puede ocurrir cuando: 1) un insecto vector inyecta en forma directa el agente infeccioso en el huésped (mosquitos transmisores del paludismo), 2) las bacterias obtienen acceso directo a los tejidos del huésped a través de la pérdida de integridad de la piel o mucosas (traumatismos o heridas quirúrgicas) o 3) los microbios obtienen acceso a través de instrumentos o catéteres que permiten la comunicación entre sitios por lo general estériles con el mundo externo (p. ej., catéteres venosos a permanencia). El ingreso ocurre cuando un agente infeccioso entra al huésped a través de un orificio contiguo con el ambiente externo. Esto incluye principalmente la inhalación de gotas aerosolizadas infecciosas (*M. tuberculosis*) o la ingestión de alimentos contaminados (*Salmonella*, virus de la hepatitis A).

Cuadro 4-3. Establecimiento y resultado de las enfermedades infecciosas<sup>1</sup>

Etapas de la infección	Factores que influyen en la etapa de la infección
Encuentro	Estado inmunitario del huésped Exógena (colonización) Endógena (flora normal)
Entrada	Ingreso Inhalación Ingestión Entrada a través de mucosas Penetración Picaduras de insectos Cortes y heridas Iatrógeno (catéteres intravenosos)
Multiplicación y diseminación	Tamaño del inóculo Factores físicos Nutrición del microbio Factores anatómicos Refugio para el microbio Factores de la virulencia del microbio
Lesión	Mecánico Muerte celular Inducida por productos del microbio Inducida por el huésped Inflamación Respuesta inmunitaria Inmunidad humoral Inmunidad celular
Evolución de la infección	Asintomática vs potencialmente mortal Aguda vs subaguda vs crónica
Resultado de la infección	Resolución (autolimitada) Crónico Estado de portador (saprófito o parásito) Latente → reactivación Muerte

<sup>1</sup> Adaptado en parte, con autorización de Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI (editores): *Mechanisms of Microbial Disease*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Otros agentes infectan en forma directa las mucosas o cruzan la superficie epitelial para causar la infección. Esto ocurre con frecuencia en enfermedades de transmisión sexual. Por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede cruzar las mucosas mediante la penetración de macrófagos portadores del virus en el semen.

Después del encuentro inicial con el huésped, el agente infeccioso debe multiplicarse con éxito en el sitio de entrada. Se conoce como colonización al proceso por medio del cual los microorganismos recién introducidos compiten con éxito con la flora normal y son capaces de multiplicarse (p. ej., los neumococos que colonizan las vías respiratorias superiores). Cuando el microorganismo se multiplica en un sitio por lo general estéril, se denomina infección (p. ej., un neumococo que se multiplica en los alvéolos causa neumonía). Los factores que facilitan la multiplicación y diseminación de la infección incluyen tamaño del inóculo (cantidad de microorganismos infecciosos introducidos), factores anatómicos del huésped

(p. ej., alteración de la función ciliar en niños con fibrosis quística), disponibilidad de nutrientes para el microbio, factores fisicoquímicos (p. ej., pH gástrico), factores de virulencia del microorganismo y un refugio para el microbio (p. ej., un absceso). Los abscesos constituyen un caso especial donde el huésped ha controlado la infección, pero es incapaz de erradicarla, y estas infecciones localizadas por lo general requieren drenaje quirúrgico. Una vez traducida, la infección puede diseminarse a lo largo de la epidermis (impétigo), sobre la dermis (erisipela), sobre el tejido subcutáneo (celulitis), sobre los planos aponeuróticos (fascitis necrosante), en el tejido muscular (miositis) sobre las venas (tromboflebitis supurativa), en la sangre (bacteriemia, fungemia, viremia, etc.), a lo largo de los vasos linfáticos (linfangitis) y en los órganos (neumonía, absceso cerebral, hepatitis).

Las infecciones pueden causar lesión directa al huésped a través de diversos mecanismos. Si hay microorganismos suficientes en número y tamaño, puede ocurrir obstrucción mecánica (p. ej., niños con infecciones gastrointestinales con áscaris pueden presentar manifestaciones de obstrucción intestinal). Con mayor frecuencia, los patógenos causan una respuesta inflamatoria secundaria intensa, la cual puede ocasionar complicaciones potencialmente mortales (p. ej., los niños con epiglotitis por *H. influenzae* pueden manifestar obstrucción mecánica de las vías respiratorias como consecuencia del edema intenso de tejidos blandos de la epiglotis). Algunas bacterias producen neurotoxinas que afectan el metabolismo celular del huésped más que causar daño celular directo (p. ej., la toxina del tétanos antagoniza las neuronas inhibitorias, causando estimulación neuronal motora sin oposición, que se manifiesta clínicamente como rigidez muscular sostenida). La muerte de las células del huésped puede ocurrir por diversos mecanismos. La *Shigella* produce citotoxinas que causan la muerte de grandes cantidades de enterocitos intestinales, ocasionando el síndrome clínico de disentería. La lisis celular de las neuronas del asta anterior de la médula espinal inducida por el poliovirus causa parálisis flácida. Las endotoxinas bacterianas gramnegativas pueden iniciar una cascada de liberación de citocinas, lo que ocasiona septicemia y choque séptico.

Por el tiempo de evolución, una infección puede clasificarse como aguda, subaguda o crónica, y su gravedad puede variar desde asintomática hasta potencialmente mortal. Muchas infecciones que inician como enfermedades leves y de fácil tratamiento evolucionan con rapidez sin producir síntomas. Las abrasiones cutáneas pequeñas y aparentemente insignificantes, superinfectadas con *S. aureus* productor de la toxina del síndrome de choque tóxico (TSCT-1), pueden ocasionar una infección fulminante y la muerte. Las infecciones incluso de evolución lenta, como la endocarditis infecciosa por *Streptococcus viridans*, pueden ser mortales a menos que se reconozcan y traten en forma apropiada.

Hay tres resultados potenciales de la infección: recuperación, infección crónica y muerte. La mayor parte de las infecciones se resuelven, ya sea en forma espon-

tánea (p. ej., el rinovirus que causa el resfriado común) o con tratamiento médico (p. ej., después del tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina). Las infecciones crónicas pueden ser **saprófitas**, en cuyo caso el microorganismo no afecta en forma adversa la salud del huésped; o **parasitarias** que causan daño tisular al huésped. Un ejemplo del primer caso es *Salmonella typhi*, la cual puede almacenarse en forma asintomática en la vesícula biliar en casi 2% de los individuos después de infecciones agudas. La infección crónica con virus de la hepatitis B puede ser **saprófitas**, en cuyo caso el huésped humano es infeccioso, pero no hay datos clínicos de daño al hígado; o **parasitaria**, con daño hepático progresivo y cirrosis. Una forma final de infección crónica es la **latencia tisular**. El virus de la varicela-zoster, el agente causal de la varicela, sobrevive en los ganglios de la raíz dorsal con reactivación que causa erupción con vesículas y ulceraciones superficiales, conocido como herpes zoster. Cuando se rebasa la capacidad del sistema inmunitario para controlar las infecciones agudas o crónicas, la infección puede ocasionar la muerte del huésped. En el cuadro 4-4 se resumen algunas es-

trategias microbianas para vencer las defensas inmunitarias del huésped. Un tema de unificación es que todos los agentes infecciosos, sin importar los mecanismos específicos, deben reproducirse con éxito y evadir los mecanismos de defensa del huésped. Este conocimiento ayuda a los médicos a planear estrategias de intervención para evitar infecciones; a tratarlas y curarlas (p. ej., antibióticos para la infección de vías urinarias por *E. coli*); cuando éstas ocurren; y cuando no pueden curarse, les ayuda para evitar la transmisión, recurrencia o reactivación adicionales (p. ej., barrera de protección para reducir la diseminación sexual de la infección por herpes simple genital).



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los tres mecanismos principales por los que el huésped resiste a la colonización de bacterias patógenas?

**Cuadro 4-4. Selección de estrategias microbianas contra las defensas inmunitarias del huésped<sup>1</sup>**

Acción defensiva del huésped	Acción microbiana para contrarrestarlas	Ejemplo
Acciones del complemento	Ocultamiento de las sustancias que activan el complemento	Cápsula de superficie de <i>Staphylococcus aureus</i> Meningococos, cubiertos con IgA
	Inhibición de la activación de complemento de superficie	<i>Schistosoma mansoni</i> , factores que aceleran la descomposición
	Inhibición de la acción del complejo de ataque a la membrana	<i>Salmonella</i> , antígeno O de superficie grande
	Inactivación de la quimiotoxina C5a del complemento	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Acciones fagocíticas	Inhibición del reclutamiento de fagocitosis	<i>Bordetella pertussis</i> , parálisis de la quimiotoxis por toxinas
	Destrucción microbiana de fagocitos	<i>P. aeruginosa</i> , leucocidinas
	Escape de la fagocitosis	Estafilococos, proteína de superficie A
	Supervivencia después de la fagocitosis	Tripanosomas, entran al citoplasma Rickettsias, entran al citoplasma <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , inhibe la fusión de lisosomas <i>Chlamydia psittaci</i> , inhibe la fusión de lisosomas <i>Legionella</i> , inhibe la fusión de lisosomas
	Inhibición de la vía oxidativa de los fagocitos	Estafilococos, producción de catalasa contra H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Inmunidad mediada por células	Reducción del número de células T CD4	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
	Disminución en la producción de inmunoglobinas por células B	Virus del sarampión
	Inhibición de la síntesis de linfocinas	<i>Leishmania</i>
Inmunidad humoral	Cambio de los antígenos de superficie	Virus de la influenza <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Trypanosoma brucei</i>
	Proteólisis de anticuerpo	<i>Hemophilus influenzae</i> , proteasas de IgA
Inmunidad humoral y celular	Incorporación del DNA en el genoma del huésped	Herpes simple Herpes zoster

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Schaechter M, Eisenstein BI, Engleberg NC (editores). The parasite's way of life. En: *Mechanisms of Microbial Disease*, 3rd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.



2. ¿Cuáles son las tres formas en las que la flora normal contribuye al equilibrio entre la salud y la enfermedad?
3. ¿Cuáles son las defensas específicas del huésped contra la infección que no requieren contacto previo con el microorganismo infectante?
4. ¿Cuáles son los posibles resultados de una infección?

## FISIOPATOLOGÍA DE SÍNDROMES INFECCIOSOS SELECTOS

### ENDOCARDITIS INFECCIOSA

#### Presentación clínica

La endocarditis infecciosa se refiere a una infección bacteriana o rara vez micótica las válvulas cardíacas. La infección del endotelio extracardiaco se denomina "endarteritis" y puede causar enfermedad que es clínicamente similar a la endocarditis. Los factores predisponentes más comunes para la endocarditis infecciosa son la presencia de válvulas cardíacas anormales desde el punto de vista estructural. En consecuencia, los pacientes con antecedentes de cardiopatía reumática o congénita, prolapso de la válvula mitral, con soplos audibles, válvulas cardíacas **protésicas** o antecedentes de endocarditis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa. La infección afecta casi en forma exclusiva a las cavidades izquierdas del corazón (válvulas mitral y aórtica), excepto en pacientes que utilizan drogas inyectadas o, con menos frecuencia, en pacientes con lesión valvular por catéteres en la arteria pulmonar (Swan-Ganz), en quienes puede ocurrir infección de las cavidades derechas del corazón (válvulas tricúspide o pulmonar).

#### Etiología

Los agentes infecciosos más comunes que causan endocarditis infecciosa de una válvula natural son las bacterias grampositivas, lo que incluye *Streptococcus viridans*, *S. aureus* y enterococos. Las bacterias específicas que causan endocarditis a menudo pueden anticiparse con base en los factores del huésped. Los usuarios de drogas inyectadas con frecuencia se introducen *S. aureus* hacia la sangre, cuando se utilizan jeringas no estériles o la piel no se limpia en forma adecuada antes de la inserción de la aguja. Los pacientes con tratamientos dentales recientes se encuentran en riesgo de bacteriemia transitoria con flora normal de la cavidad bucal, y pueden desarrollar endocarditis con *Streptococcus viridans*. Las infecciones de las vías urinarias con enterococos pueden ocasionar bacteriemia y siembra subsiguiente en las válvulas cardíacas dañadas. Los pacientes con válvulas cardíacas protésicas también se encuentran en mayor riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa por flora cutánea

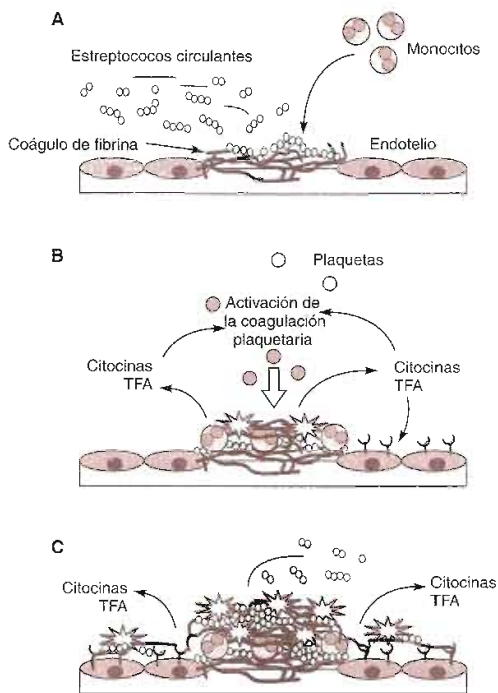
como *S. epidermidis* o *S. aureus*. Antes de la disponibilidad de los antibióticos, la endocarditis infecciosa fue una enfermedad progresiva, debilitante, incurable y mortal. Incluso con antibióticos, el índice de casos mortales para endocarditis se acerca a 25% y la cura definitiva a menudo requiere, tanto la administración prolongada de antibióticos, como la cirugía urgente para reemplazar las válvulas cardíacas infectadas.

#### Patogénesis

Diversos factores hemodinámicos que predisponen a los pacientes para desarrollar endocarditis son: 1) un chorro de alta velocidad que cause un flujo sanguíneo turbulento, 2) flujo de una cámara de alta presión a otra de baja presión y 3) un orificio relativamente estrecho que separe las dos cámaras, lo que crea un gradiente de presión. Las lesiones de la endocarditis infecciosa tienden a formarse en las superficies de la válvula en las cámaras cardíacas con menos presión; por ejemplo, se forman con frecuencia en la superficie ventricular de una válvula aórtica anormal. El endotelio dañado por el flujo turbulento de sangre ocasiona la exposición de las proteínas matrices extracelulares, promoviendo el depósito de fibrina y plaquetas, los cuales forman vegetaciones estériles (endocarditis trombótica no bacteriana o endocarditis marfántica). La endocarditis infecciosa ocurre cuando se depositan microorganismos en vegetaciones estériles durante el curso de una bacteriemia (figura 4-5). No todas las bacterias se adhieren igual de bien a estos sitios. Por ejemplo, *E. coli* con frecuencia causa bacteriemia, pero rara vez se implica como causa de endocarditis. Por el contrario, los microorganismos virulentos como *S. aureus* invaden el endotelio intacto, y ocasionan endocarditis en ausencia de anomalías valvulares preexistentes.

Una vez infectadas, estas vegetaciones continúan creciendo aún más por el depósito adicional de plaquetas y fibrina, proporcionando a las bacterias un refugio de los mecanismos de defensa del huésped, por ejemplo, de los leucocitos polimorfonucleares y complemento. En consecuencia, una vez que la infección tiene lugar, las vegetaciones infectadas continúan creciendo sin obstrucción. Es necesaria la administración prolongada (4 a 6 semanas) de antibióticos bactericidas para penetrar y curar esta enfermedad. Los antimicrobianos bacteriostáticos que inhiben pero no destruyen a las bacterias son inadecuados. Algunas veces se requiere para la cura, la eliminación por vía quirúrgica de la válvula infectada, en particular para infecciones con bacilos gramnegativos u hongos o infecciones de válvulas protésicas.

Una característica distintiva de la endocarditis infecciosa es la bacteriemia persistente, la cual estimula a los sistemas inmunitarios humoral y celular. Se expresan diversas inmunoglobulinas, ocasionando formación de complejos inmunitarios, con aumento en las concentraciones séricas de factor reumatoide e hipergammaglobulinemia no específica. El depósito de complejos inmunitarios sobre la membrana basal glomerular renal puede ocasionar el desarrollo de glomerulonefritis e insuficiencia renal.



**Figura 4-5.** Patogénesis de la colonización bacteriana de válvula. Los estreptococos del grupo *Viridans* se adhieren a los coágulos de plaquetas de fibrina que se forman en el sitio del endotelio cardíaco dañado (panel A). Los estreptococos adherentes a la fibrina activan los monocitos para producir actividad del factor tisular (TFA) y las citoquinas (panel B). Estos mediadores activan la vía de coagulación, dando por resultado un reclutamiento adicional de plaquetas y el crecimiento de la vegetación (panel C). (Modificada y reproducida, con permiso, de Moreillon P *et al.*: Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:297.)

## Manifestaciones clínicas

La endocarditis infecciosa es una enfermedad multisistémica con manifestaciones proteínicas. Por estas razones, los síntomas pueden no ser específicos y el diagnóstico difícil de establecer. En el cuadro 4-5 se resumen las características importantes del interrogatorio, exploración física, resultados de laboratorio y complicaciones de la endocarditis infecciosa. Los datos cutáneos sugestivos de endocarditis infecciosa incluyen nódulos de Osler, pápulas dolorosas en las puntas de los dedos de manos y pies que pueden ser secundarias a depósitos de complejos inmunitarios, y lesiones de Janeway, que son lesiones hemorrágicas indoloras en las palmas de las manos y plantas de los pies causadas por microémbolos sépticos (figura 4-6). Los síntomas y signos de endocarditis pueden ser agudos, subagudos o crónicos. Las manifestaciones clínicas son principalmente: 1) cambios

hemodinámicos por el daño valvular; 2) síntomas y signos de órgano terminal por émbolos sépticos (embolia pulmonar por los émbolos producidos en las cavidades derechas del corazón; embolias a cerebro, bazo, riñón y extremidades en los émbolos de las cavidades izquierdas del corazón); 3) síntomas y signos de órgano terminal por el depósito de complejos inmunitarios, y 4) bacteriemia persistente con siembra distal de la infección (abscesos articulares o artritis séptica). La muerte por lo general es causada por colapso hemodinámico después de la ruptura de émbolos sépticos al SNC que producen absceso cerebral o aneurismas micóticos y hemorragia intracerebral. Los factores de riesgo para un resultado mortal incluyen implicación cardíaca del lado izquierdo, etiología bacteriana que no sea por *S. viridans*, comorbilidades médicas, complicaciones de la endocarditis (insuficiencia cardíaca congestiva, absceso del anillo de la válvula o enfermedad embólica) y, en un estudio, tratamiento médico sin cirugía valvular.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Qué pacientes se encuentran en mayor riesgo de endocarditis infecciosa?
- ¿Cuál es el principal agente causal de la endocarditis infecciosa?
- ¿Cuáles son las características de la endocarditis infecciosa en usuarios de drogas intravenosas? ¿Y en pacientes con válvulas cardíacas protésicas?
- ¿Cuáles características hemodinámicas predisponen a la endocarditis infecciosa?
- ¿Cuáles son algunas de las manifestaciones clínicas de la endocarditis bacteriana no tratada?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para un resultado mortal? ¿Cuál es la causa más común de muerte en endocarditis infecciosa no tratada?

## MENINGITIS

### Presentación clínica

Los síntomas comúnmente asociados con meningitis bacteriana y viral incluyen cuadro de inicio agudo con fiebre, cefalea, rigidez de la nuca (meningismo), fotofobia y confusión. La meningitis bacteriana causa morbilidad significativa (secuelas neurológicas, en particular disminución de la agudeza auditiva de origen sensorineural) y mortalidad, por lo que requiere tratamiento inmediato con antibióticos. Con raras excepciones, sólo es necesario el tratamiento de apoyo con analgésicos para la meningitis viral.

Como las manifestaciones clínicas de meningitis bacteriana y viral pueden ser indistinguibles, los estudios de laboratorio del líquido cefalorraquídeo son decisivos para diferenciarlas. La pleocitosis de leucocitos en el lí-

Cuadro 4-5. Diagnóstico de endocarditis infecciosa y sus complicaciones

Antecedentes	Examen físico	Datos de laboratorio	Complicaciones
Fiebre, escalofríos, fatiga, malestar (síntomas constitucionales no específicos; pueden ser agudos, subagudos o crónicos)	"Aspecto enfermo" Fiebre Taquicardia Hipotensión	Hemocultivos positivos ↑ Leucocitos ↑ Tasa de eritrosedimentación ↑ Factor reumatoideo	<b>Sistémicas</b> Bacteriemia persistente Septicemia
Cefalea Dolor dorsal Debilidad focal	Papiledema Dolor focal a la palpación en la columna vertebral Examen neurológico focal (debilidad, hiperreflexia, signo de Babinski positivo, etc.)	TC o IRM de cabeza IRM de columna vertebral	<b>Sistema nervioso central</b> Embolia cerebral Aneurisma micótico (con o sin hemorragia) Osteomielitis vertebral Absceso epidural
Disnea Ortopnea Edema de los pies	↑ De la presión venosa yugular Soplos cardíacos Pulso de Quincke (AR) Pulso en martillo de agua (AR) Esteriores Reflujo hepatoyugular	Radiografía torácica Electrocardiograma Ecocardiograma transtorácico Ecocardiograma transesofágico	<b>Cardiovascular (endocarditis de las cavidades izquierdas del corazón)</b> Insuficiencia mitral Insuficiencia aórtica Insuficiencia cardíaca congestiva Absceso del anillo valvular Pericarditis
Dolor torácico pleurítico, tos	Esteriores Frote pleural	Radiografía torácica	<b>Pulmonar (endocarditis de cavidades derechas del corazón)</b> Embolia pulmonar séptica
Dolor en flanco Orina oscura Oliguria	Dolor en flanco	↑ BUN, ↑ Creatinina Piuria Hematuria Ultrasonografía renal	<b>Renales</b> Glomerulonefritis por complejos inmunitarios Embolia arterial renal Absceso intrarrenal Absceso perinefrítico
Dolor abdominal	Dolor abdominal focal a la palpación Hepatomegalia Esplenomegalia	Ultrasonografía abdominal TC abdominal	<b>Gastrointestinal</b> Absceso hepático Absceso esplénico Embolia arterial intestinal (isquemia intestinal)
Exantema Lesiones focales dolorosas Síntomas visuales	Lesiones de Janeway (máculas hemorrágicas indoloras en palmas de las manos y plantas de los pies) Hemorragias en astilla (lechos ungueales) Hemorragia subconjuntival Petequias Nódulos de Osler (nódulos dolorosos) Manchas de Roth (exploración del fondo de ojo)	Biopsia cutánea (poco útil para el diagnóstico)	<b>Cutáneo, diversos</b> Émbolos sépticos Vasculitis por complejos inmunitarios

quido cefalorraquídeo (presencia de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo) es la característica distintiva de la meningitis. La meningitis bacteriana por lo general se caracteriza por pleocitosis neutrofilica (predominio de neutrófilos polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo). Las causas más comunes de pleocitosis linfocítica incluyen infecciones virales (p. ej., enterovirus, virus del Nilo Occidental), infecciones micóticas (p. ej., *Cryptococcus* en personas infectadas con VIH) e infecciones por espiroquetas (p. ej., neurosífilis o neuroborrelio-

sis de Lyme). Las causan no infecciosas como cáncer, enfermedades del tejido conjuntivo y reacciones de hipersensibilidad a fármacos también pueden causar pleocitosis por linfocitos. El líquido cefalorraquídeo en la meningitis bacteriana por lo general se caracteriza por elevaciones notables en las concentraciones de proteínas, concentraciones extremadamente bajas de glucosa y, en ausencia de tratamiento antibiótico previo, bacterias grampositivas en los estudios de tinción. Sin embargo, a menudo hay una superposición significativa entre los datos del líqui-



Figura 4-6. Datos cutáneos de la endocarditis bacteriana. La lesión macular hemorrágica en el primer dedo de la mano es característico de las lesiones de Janeway, ocasionada por microabscesos en la dermis. La lesión nodular en el segundo dedo es un nódulo de Osler, ocasionado por el depósito de complejos inmunitarios. (Reproducida con autorización de Maestre A et al.: Diagnosis: A Janeway lesion and an Osler's node. Clin Infect Dis 2001;32:149. Reproducida con autorización de The University of Chicago Press.)

do cefalorraquídeo en la meningitis bacteriana y no bacteriana, y al inicio la diferenciación entre estas entidades es un desafío significativo para el médico.

## Etiología

En EUA, la microbiología de la meningitis bacteriana ha cambiado en forma espectacular en el último decenio como resultado de la introducción de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae*. El uso habitual de esta vacuna en la población pediátrica prácticamente ha eliminado a *H. influenzae* como causa de meningitis, dando por resultado un cambio en el promedio de edad entre pacientes con meningitis bacteriana, de 9 meses a 25 años.

Las bacterias que causan meningitis varían de acuerdo a la edad del huésped (cuadro 4-6). En lactantes menores de tres meses de edad, las causas más comunes de meningitis incluyen *E. coli*, *Listeria* y estreptococos del

Cuadro 4-6. Causas comunes de meningitis bacteriana en EUA por grupo de edad

Patógeno	Edad			
	< 3 meses	De 3 meses a < 18 años	18 a 50 años	> 50 años
Estreptococos del grupo B	X			
<i>E. coli</i>	X			
<i>Listeria monocytogenes</i>	X			X
<i>N. meningitidis</i>		X	X	X
<i>S. pneumoniae</i>		X	X	X
Bacilos gramnegativos aerobios	X			X

grupo B. Para niños de 3 meses a 18 años de edad, las principales causas son *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, y entre niños no inmunizados aún es motivo de preocupación *H. influenzae*. Para adultos con edades entre 18 y 50 años, las principales causas de meningitis son *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, mientras que los ancianos se encuentran en riesgo por estos patógenos y también por *Listeria*. Para los pacientes posneuroquirúrgicos se deben considerar patógenos adicionales (*S. aureus*, *P. aeruginosa*), pacientes con derivaciones ventriculares (*S. epidermidis*, *S. aureus*, bacilos gramnegativos), pacientes embarazadas (*Listeria*), o pacientes neutropénicos (bacilos gramnegativos, incluyendo *P. aeruginosa*). La meningitis subaguda o crónica puede ser causada por *M. tuberculosis*, hongos (p. ej., *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*) y espiroquetas como *Treponema pallidum* (la bacteria que causa sífilis) o *Borrelia burgdorferi* (la bacteria que causa enfermedad de Lyme). El diagnóstico de meningitis causado por estos microorganismos puede retrasarse, porque muchos de estos patógenos son difíciles de cultivar y requieren técnicas especiales de serología o moleculares.

## Patogénesis

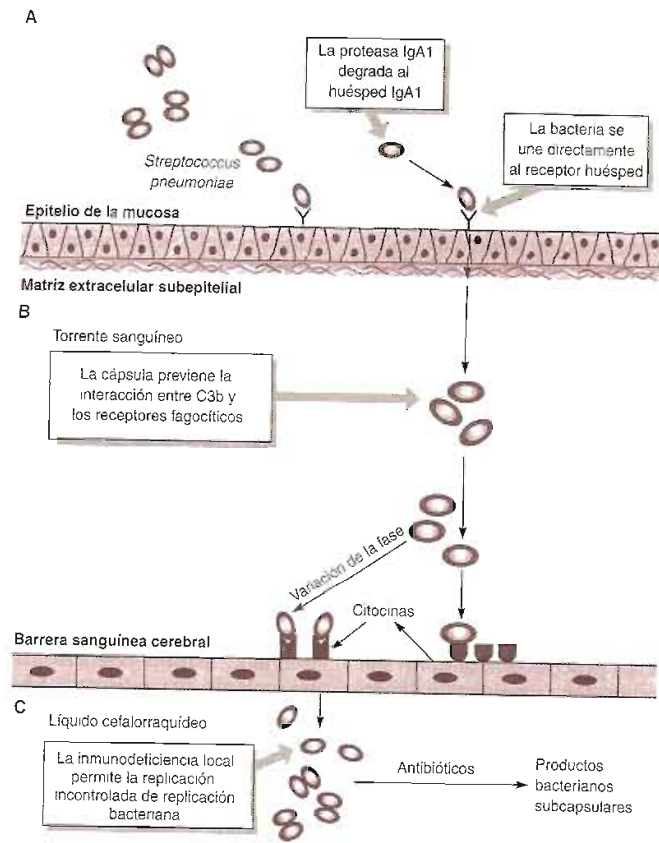
La patogénesis de la meningitis bacteriana implica una secuencia de eventos en los que un microorganismo virulento vence los mecanismos de defensa del huésped (cuadro 4-7).

La mayor parte de casos de meningitis bacteriana inicia con la colonización de la nasofaringe (figura 4-7, panel A). Una excepción es *Listeria*, que penetra en el torrente sanguíneo a través de la ingestión de alimentos contaminados. Las bacterias patógenas como *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* secretan una proteasa de IgA que inactiva los anticuerpos del huésped y facilita su fijación

Cuadro 4-7. Secuencia patógena del neurotropismo bacteriano<sup>1</sup>

Etapas neurotrópicas	Defensa del huésped	Estrategia del patógeno
1. Colonización o invasión de la mucosa	IgA secretora Actividad ciliar Epitelio de la mucosa	Secreción de proteasa IgA Parálisis de los cilios <i>Pili</i> adhesivos
2. Supervivencia intravascular	Complemento	Evasión de las vías alterna por medio de la cápsula de polisacáridos
3. Cruzamiento de la barrera hematoencefálica	Endotelio cerebral	<i>Pili</i> adhesivos
4. Supervivencia en el líquido cefalorraquídeo	Poca actividad opsonica	Replicación bacteriana

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Quagliariello VJ, Scheld WM: Bacterial meningitis: Pathogenesis, pathophysiology, and progress. N Engl J Med 1992;327:864.



**Figura 4-7.** Pasos patogénicos que ocasionan meningitis neumocócica. Los neumococos se adhieren a la mucosa nasofaríngea y la colonizan. La proteasa IgA1 protege a los neumococos del anticuerpo del huésped (panel A). Una vez en el torrente sanguíneo, la cápsula bacteriana ayuda al neumococo a evadir la opsonización (panel B). El neumococo ingresa al líquido cefalorraquídeo a través de los receptores en la superficie endotelial de la barrera sanguínea del cerebro (panel C). (Reproducida y modificada, con permiso, de Koedel U *et al.*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:731.)

a la mucosa. Muchos de los patógenos causales también poseen características de superficie que aumentan la colonización de la mucosa. *N. meningitidis* se une con células del epitelio no ciliado mediante proyecciones digitiformes conocidas como *pili*.

Una vez que se ha roto la barrera mucosa, las bacterias obtienen acceso al torrente sanguíneo, donde deben vencer los mecanismos de defensa del huésped para sobrevivir e invadir el SNC (figura 4-7, panel B). La cápsula bacteriana, una característica común de *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, es el factor de virulencia más importante. Las defensas del huésped contrarrestan los efectos protectores de la cápsula neumocócica al activar vías alternativas del complemento, lo que produce la activación de C3b, opsonización, fagocitosis y eliminación de los microorganismos intravasculares. Este mecanismo de defensa se ve alterado en pacientes sometidos a esplenectomía. Tales pacientes tienen predisposición para

desarrollar bacteriemia avasalladora y meningitis con bacterias encapsuladas. La activación del sistema de complemento, con formación de complejos que atacan a la membrana, es un mecanismo esencial de defensa del huésped contra enfermedad invasora por *N. meningitidis*, y los pacientes con deficiencias de los componentes finales de la cascada del complemento (C5 a C9) se encuentran en mayor riesgo de meningitis meningocócica.

Se desconocen en gran medida los mecanismos por los cuales los patógenos bacterianos obtienen acceso al SNC. Algunos estudios experimentales sugieren que en las células del plexo coroideo hay receptores para patógenos bacterianos, los cuales pueden facilitar el desplazamiento de estos patógenos al espacio subaracnoideo (figura 4-7, panel C). La invasión del líquido cefalorraquídeo por un patógeno meníngeo produce aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica con sa-

lida de albúmina hacia el espacio subaracnoideo, donde los mecanismos de defensa local del huésped son inadecuados para controlar la infección. En condiciones normales, los componentes del complemento se encuentran en pocas cantidades o están ausentes del líquido cefalorraquídeo. La inflamación de las meninges conduce a aumento de las concentraciones del complemento, inadecuada para la opsonización, fagocitosis y eliminación de patógenos meníngeos encapsulados. La concentración de inmunoglobulinas también permanece baja en el líquido cefalorraquídeo, con una proporción de IgG en sangre/líquido cefalorraquídeo de 800:1. Mientras que la cantidad absoluta de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo se incrementa con la infección, la proporción de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo con respecto al suero permanece baja.

La capacidad de los patógenos meníngeos para inducir una respuesta inflamatoria notable en el espacio subaracnoideo contribuye a muchas de las consecuencias fisiopatológicas de la meningitis bacteriana. Aunque la cápsula bacteriana es causante en gran medida de la supervivencia de los patógenos en el espacio intravascular y en el líquido cefalorraquídeo, los componentes de superficie subcapsular (es decir, la pared celular y lipopolisacáridos) de las bacterias son los determinantes más importantes de la inflamación meníngea. Se cree que los principales mediadores del proceso inflamatorio son IL-1, IL-6, matriz de metaloproteinasas y factor de necrosis tumoral (TNF). En un modelo en animales, 1 a 3 h después de la inoculación de lipopolisacáridos purificados de meningococo en el interior de la cisterna, hay una liberación rápida de TNF e IL-1 en el líquido cefalorraquídeo; su liberación precede al desarrollo de inflamación. Por cierto, la inoculación directa de TNF e IL-1 en el líquido cefalorraquídeo produce una respuesta inflamatoria en cascada idéntica a la observada con infección bacteriana experimental.

La liberación de citocina y de enzima proteolítica ocasionan pérdida de la integridad de la membrana, con la hinchazón celular resultante. El desarrollo de edema cerebral contribuye a un aumento en la presión intracraneal, que en potencia resulta en una herniación cerebral mortal (figura 4-8). El edema cerebral vasógeno es causado principalmente por aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. El edema cerebral citotóxico es ocasionado por hinchazón de los elementos celulares del encéfalo por factores bacterianos tóxicos o por neutrófilos. El edema cerebral intersticial refleja obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo, como sucede en la hidrocefalia. Bibliografía reciente sugiere que los radicales libres de oxígeno y el óxido nítrico también pueden ser mediadores importantes en el edema cerebral. Otras complicaciones de la meningitis incluyen vasculitis cerebral con alteración en el flujo sanguíneo cerebral. La vasculitis ocasiona estrechamiento o trombosis de los vasos sanguíneos cerebrales, lo que produce isquemia y posible infarto cerebral.

La comprensión de la meningitis bacteriana tiene implicaciones terapéuticas. Aunque la administración de antibióticos bactericidas es decisiva para el tratamiento adecuado, la destrucción rápida de bacterias puede liberar fragmentos bacterianos inflamatorios, que en potencia exacerban la inflamación y anomalías de la microvasculatura cerebral. En modelos en animales, el tratamiento con antibióticos ha mostrado que causa bacteriolisis rápida y liberación de endotoxinas bacterianas, lo que ocasiona aumento en el líquido inflamatorio cefalorraquídeo y edema cerebral.

La importancia de la respuesta inmunitaria en el desencadenamiento del edema cerebral ha llevado a los investigadores a estudiar la función de medicamentos antiinflamatorios adyuvantes para la meningitis bacteriana. En niños con meningitis por *H. influenzae* se ha demostrado que el uso de corticosteroides disminuye el

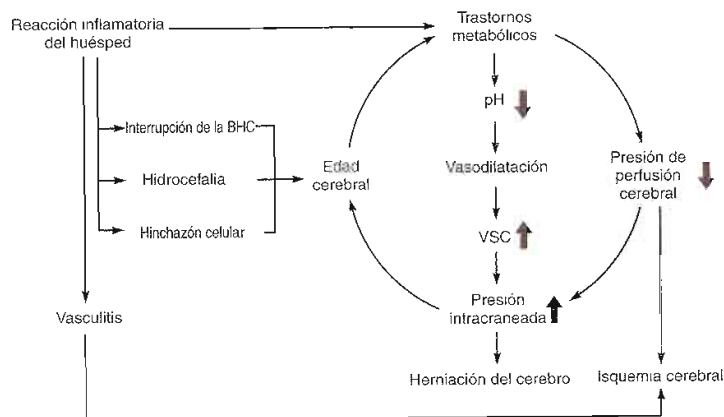


Figura 4-8. Alteraciones fisiopatológicas que ocasionan daño neuronal durante la meningitis bacteriana. BHC, barrera hematoencefálica cerebral; VSC, volumen sanguíneo cerebral. (Reproducida con permiso de Koedel U *et al.*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:731.)

riesgo de hipoacusia neurosensorial y la mortalidad entre adultos con meningitis neumocócica; sin embargo, aún son controversiales las indicaciones clínicas para el uso de esteroides en la meningitis.

### Manifestaciones clínicas

Entre pacientes que desarrollan meningitis bacteriana de adquisición en la comunidad, es común el antecedente de una infección de vías respiratorias altas. Los pacientes con antecedentes de lesión cefálica o neurocirugía (en especial aquellos con fuga persistente de líquido cefalorraquídeo) se encuentran en riesgo particularmente elevado de meningitis. En lactantes puede ser difícil identificar e interpretar las manifestaciones de meningitis; por tanto, el médico debe estar alerta con respecto a la posibilidad de meningitis al valorar a un recién nacido con fiebre.

La mayoría de los pacientes con meningitis tienen cuadro de inicio rápido con fiebre, cefalea, letargo y confusión. Menos de 50% se quejan de tener el cuello entumido o rígido, pero en más de 30 a 70% de los casos se observa rigidez de nuca. Otros datos incluyen alteración del estado mental, náuseas, vómito, fotofobia, signo de Kernig (resistencia a la extensión pasiva de la pierna flexionada con el paciente en decúbito dorsal) y signo de Brudzinski (flexión involuntaria de la cadera y rodillas cuando el examinador flexiona en forma pasiva el cuello del paciente). Más de 50% de los pacientes con meningococemia desarrollan un exantema característico petequeal o purpúrico, predominantemente en las extremidades.

Aunque en la meningitis bacteriana es común el cambio en el estado mental (letargo, confusión), hasta 30% de los pacientes se presentan con estado mental normal. Diez a 30% de los pacientes tienen disfunción de nervios craneales signos neurológicos focales. El coma, el papiledema y la tríada de Cushing (bradicardia, depresión respiratoria e hipertensión) son signos ominosos de herniación inminente (desplazamiento del encéfalo a través del agujero magno, con compresión del tallo encefálico, manifestación inminente de muerte).

En cualquier paciente que se sospeche que tiene meningitis es necesaria la punción lumbar urgente para tinción de Gram y cultivo de líquido cefalorraquídeo, seguida por administración inmediata de antibióticos. En forma alternativa, si se sospecha un proceso neurológico focal (p. ej., absceso cerebral) deben iniciarse de inmediato antibióticos, seguidos por estudios de imagen (tomografía computarizada o imágenes de resonancia magnética) y punción lumbar si no hay contraindicación radiológica.



### AUTOEVALUACIÓN

11. ¿Cuáles son las manifestaciones típicas de meningitis bacteriana?

12. ¿Cuáles son los principales factores etiológicos de meningitis y cómo varían con la edad u otras características del huésped?
13. ¿Cuál es la secuencia de eventos en el desarrollo de meningitis y qué características de los microorganismos particulares predisponen a meningitis?
14. ¿Cuáles son las diversas causas de edema cerebral en pacientes con meningitis?
15. ¿Por qué la bacteriólisis rápida en teoría es peligrosa al tratar la meningitis?
16. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas asociadas con la meningitis bacteriana no tratada?

## NEUMONÍA

### Presentación clínica

Las vías respiratorias son el sitio más común de infecciones por microorganismos patógenos. Se calcula que en EUA ocurren más de 5 000 000 de casos de neumonía de adquisición en la comunidad, lo que ocasiona hasta 1 100 000 hospitalizaciones. La neumonía es la sexta causa de muerte en EUA y es la causa más común de muerte de origen infeccioso.

El diagnóstico y tratamiento de la neumonía requiere el conocimiento de los factores de riesgo, agentes infecciosos potenciales y exposiciones ambientales. La neumonía es una infección del parénquima pulmonar por diversas bacterias, virus, parásitos y hongos, que ocasionan inflamación del parénquima pulmonar (alveolitis) y acumulación de exudado inflamatorio en las vías respiratorias. Con la diseminación al intersticio alrededor de los alveolos, puede ocurrir consolidación y alteración en el intercambio gaseoso. La infección también puede extenderse a la cavidad pleural causando pleuritis (inflamación de la pleura que causa dolor a la inspiración). La respuesta exudativa de la pleura a la neumonía se denomina derrame paraneumónico, que puede infectarse y desarrollar pus franca (empiema).

### Etiología

Hasta en 50% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad no puede identificarse un agente causal específico, pese a los avances tecnológicos en el diagnóstico. Incluso en casos donde se ha hecho el diagnóstico microbiológico, suele haber retraso de varios días antes de que pueda identificarse el patógeno y establecerse la susceptibilidad a los antibióticos. Por tanto, es decisivo el conocimiento de los microorganismos causales más comunes para iniciar un régimen antimicrobiano empírico racional. Las causas bacterianas de neumonía de la comunidad varían por la enfermedad comórbida y la gravedad de la infección pulmonar (cuadro 4-8).

*S. pneumoniae* es el microorganismo aislado con mayor frecuencia en la neumonía adquirida en la comunidad en individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos. Algunos microorganismos adicionales

Cuadro 4-8. Agentes causales comunes de neumonía adquirida en la comunidad, de acuerdo con las características del huésped

Agente causal	Ambulatorio		Hospitalizado	
	Antes sano	Comorbidades <sup>1</sup>	Infección leve a moderada (no requiere UCI)	Infección grave (requiere UCI)
<i>S. pneumoniae</i>	X	X	X	X
<i>M. pneumoniae</i>	X	X	X	
<i>C. pneumoniae</i>	X	X	X	
<i>H. influenzae</i>	X	X	X	X
Virus respiratorios	X	X	X	X
Bacterias del género <i>Legionella</i>		X	X	X
<i>M. tuberculosis</i>			X	X
Hongos			X	X
Bacilos entéricos gramnegativos			X	X
<i>M. catarrhalis</i>		X	X	X
Anaerobios (aspiración)			X	X
<i>S. aureus</i>				X
<i>P. aeruginosa</i>				X <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Las comorbidades incluyen apnea obstructiva del sueño crónica, diabetes, enfermedad cardíaca o renal o neoplasia maligna.

<sup>2</sup> Si hay uno de los siguientes factores modificadores: enfermedad pulmonar estructural, uso de antibióticos de amplio espectro reciente u hospitalización.

requieren consideración especial en huéspedes específicos o por la importancia de la salud pública (cuadro 4-9). La comprensión e identificación de los factores de riesgo del paciente (p. ej., tabaquismo, infección por VIH) y los mecanismos de defensa del huésped (tos refleja inmunidad mediada por células) dirige la atención sobre los agentes causales más probables, para guiar el tratamiento empírico y sugiere intervenciones posibles para reducir el riesgo adicional. Por ejemplo, los pacientes que han sufrido eventos vasculares cerebrales y tienen alteración en la capacidad para proteger sus vías respiratorias se encuentran en riesgo de aspiración de secreciones orofaríngeas. Las precauciones en estos pacientes, como evitar la administración de líquidos, pueden disminuir el riesgo de infecciones pulmonares a futuro. De la misma forma, un paciente infectado con VIH con recuento bajo de linfocitos CD4 tiene factores de riesgo para neumonía por *Pneumocystis carinii* y deben administrarse antibióticos profilácticos. Los síntomas no son específicos y no diferencian de manera confiable las diversas causas de neumonía.

## Patogénesis

Aunque la neumonía es una enfermedad relativamente común, ocurre con poca frecuencia en individuos inmunocompetentes. Esto puede atribuirse a la eficacia de las defensas del huésped, lo que incluye barreras anatómicas y mecanismos de limpieza en la nasofaringe y vías respiratorias superiores, así como a factores humorales y celulares locales en el interior del alveolo. Los pulmones nor-

males son estériles por debajo de la primera división bronquial mayor.

Los patógenos pulmonares alcanzan los pulmones por 1 de 4 vías: 1) inhalación directa de gotas de secreciones respiratorias infectantes, 2) aspiración de contenido orofaríngeo, 3) diseminación directa a lo largo de la superficie mucosa de las vías respiratorias superiores a inferiores y 4) diseminación hematógena. En la figura 4-9 se muestran los mecanismos antimicrobianos de defensa pulmonares. El aire inhalado con material particulado o suspendido se somete a turbulencia en la cavidad nasal y después a cambios abruptos en la dirección conforme el torrente de aire se desvía desde la faringe y a lo largo de las ramas del árbol traqueobronquial. Las partículas mayores de 10 mm se atrapan en la nariz o nasofaringe; aquellas con diámetros de 2 a 9 mm se depositan en la capa mucociliar; sólo las partículas más pequeñas alcanzan los alveolos. *Mycobacterium tuberculosis* y *Legionella pneumophila* son ejemplos de bacterias que se depositan directamente en las vías respiratorias inferiores a través de la inhalación. Las bacterias atrapadas en las vías respiratorias superiores pueden colonizar la orofaringe y más tarde ser aspiradas hacia los pulmones, ya sea por "microaspiración" o aspiración evidente a través de una epiglotis abierta (p. ej., en pacientes que pierden la conciencia después de consumir cantidades excesivas de alcohol).

El epitelio respiratorio tiene propiedades especiales para luchar contra la infección. Las células epiteliales están cubiertas por cilios en movimiento, recubiertos por una capa de moco. Cada célula tiene cerca de 200 cilios que se mueven hasta 500 veces por minuto, lo que sirve



Cuadro 4-9. Factores de riesgo y causas comunes para neumonía en huéspedes adultos específicos

Factor de riesgo	Agentes causales		Mecanismo patógeno y comentarios
	Síntomas agudos	Síntomas subagudos o crónicos	
Inmunocompromiso 1. Adquirido: a. Infectado por el VIH	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. jiroveci</i>	Hongos <i>M. tuberculosis</i>	Disfunción de la inmunidad mediada por células Alteración de la respuesta humoral
b. Receptores de trasplante	Citomegalovirus <i>Aspergillus</i> <i>Legionella</i> <i>P. jiroveci</i>	<i>Nocardia</i>	Disfunción inmunitaria mediada por células Granulocitopenia (trasplante de médula ósea)
2. Heredados: deficiencia del complemento, etc.	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>		Alteración en la opsonización y lisis celular
Neumopatías crónicas	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>		Disminución de la eliminación mucociliar
Alcoholismo	<i>K. pneumoniae</i>	Infección anaerobia mixta	Aspiración del contenido orofaríngeo
Abuso de drogas intravenosas	<i>S. aureus</i>		Diseminación hematológica
Ambiental o exposición a animales	<i>Legionella</i> (agua infectada) <i>C. psittaci</i> (aves) <i>C. burnetii</i> (animales) Hanta virus (roedores)	<i>C. immitis</i> (sudeste de EUA) <i>H. capsulatum</i> (región este de Mississippi) <i>C. neoformans</i> (aves)	Inhalación
Exposición en instituciones (hospitales, asilos, etc.)	Bacilos gramnegativos (p. ej., <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. cloacae</i> ) <i>S. aureus</i>		Microaspiraciones Evitación de los mecanismos de defensa de las vías respiratorias superiores (intubación) Diseminación hematológica (catéteres intravenosos)
Después de infección por influenza	<i>S. aureus</i> Estreptococos		Pérdida de la integridad del epitelio respiratorio Disfunción ciliar Inhibición de PMN

para desplazar la capa de moco hacia la laringe. El moco en sí mismo contiene compuestos antimicrobianos como lisozimas y anticuerpos IgA secretorios. El tabaquismo crónico disminuye la depuración mucociliar como consecuencia del daño a los cilios y a menudo hay incapacidad para eliminar las secreciones respiratorias en forma adecuada y por tanto se requiere una mayor actividad del reflejo tusígeno para eliminar a los patógenos. La tos es un mecanismo fisiológico importante, por medio del cual el material aspirado, secreciones excesivas y cuerpos extraños son retirados de las vías respiratorias.

Las bacterias que alcanzan los bronquiolos terminales, conductos alveolares y alveolos se inactivan primero por medio de macrófagos alveolares y neutrófilos. La opsonización de los microorganismos por complemento y anticuerpos aumenta la fagocitosis de estas células.

La alteración a cualquier nivel de las defensas del huésped incrementa el riesgo de desarrollar neumonía. Los niños con fibrosis quística tienen actividad ciliar defectuosa y están propensos a infecciones de las vías respiratorias recurrentes, en particular por *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Los pacientes con granulocitopenia, ya sea adquirida o congénita también son susceptibles a infecciones pulmonares con bacterias gramnegativas y hongos. La estimulación antigénica de las células T con-

duce a la producción de linfocinas que activan a los macrófagos y aumentan su actividad antibacteriana. Los pacientes con infección por VIH tienen reducción en el número de linfocitos T CD4 y están predispuestos a diversas infecciones bacterianas (en especial por micobacterias) y micóticas.

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con neumonía tienen fiebre, tos, taquipnea, taquicardia e infiltrado en las radiografías de tórax. Las manifestaciones extrapulmonares que pueden proporcionar indicios del agente causal de la neumonía incluyen la presencia de aglutininas séricas en frío (*Mycoplasma pneumoniae*), faringitis (*Chlamydia pneumoniae*), eritema nudoso (infecciones micóticas y micobacterianas), hiponatremia (*Legionella*) y diarrea (*Legionella*).

Deben responderse las siguientes preguntas a fin de encontrar el tratamiento empírico para un paciente que presenta síntomas compatibles con neumonía: 1) ¿La neumonía es adquirida en la comunidad o en una institución (p. ej., hospital, prisión, asilo)? 2) El paciente: ¿está inmunocomprometido (infectado con VIH, receptor de trasplante)? 3) ¿Es farmacodependiente? 4)

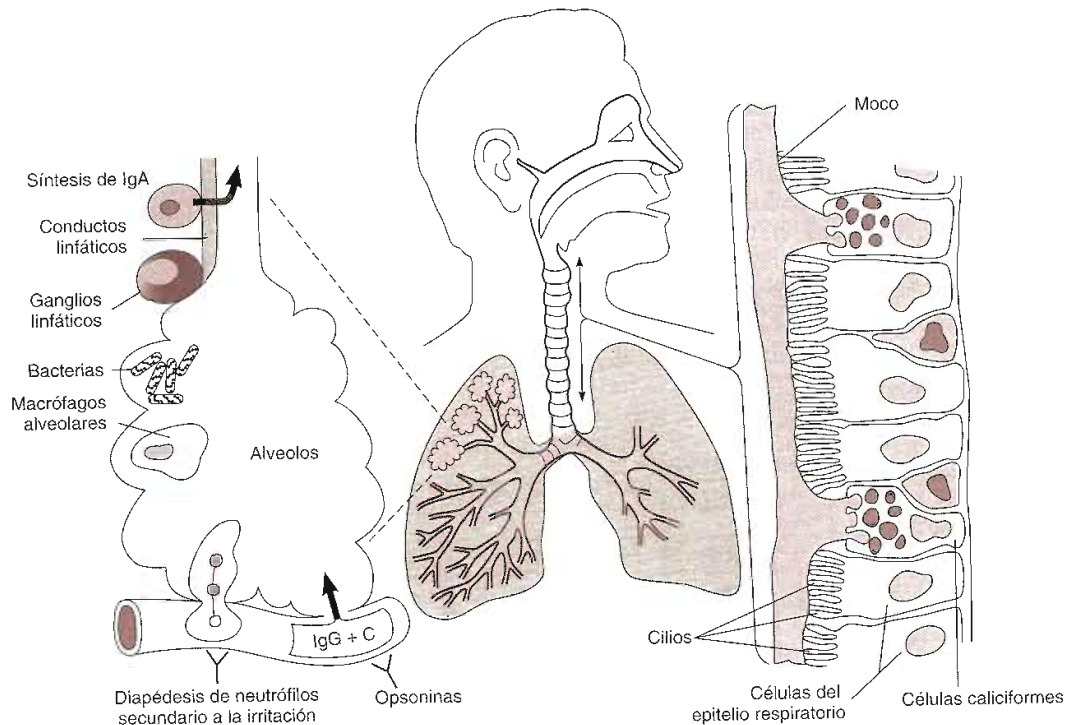


Figura 4-9. Mecanismos de defensa pulmonar. Los cambios abruptos en la dirección del flujo de aire en las vías nasales pueden atrapar patógenos potenciales. La epiglotis y el reflejo tusígeno previenen la introducción de material particulado en las vías respiratorias inferiores. El epitelio respiratorio ciliado impulsa la capa de moco (derecha) hacia la boca. En los alveolos, la inmunidad mediada por células, factores humorales y la respuesta inflamatoria defienden contra las infecciones de las vías respiratorias bajas. (C, complemento.) (Modificada y reproducida con autorización de Storch GA: Respiratory system. En: *Mechanisms of Microbial Disease*, 3rd ed. Schaechter M et al. [editores]. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.)

¿Tiene pérdida reciente del estado de la conciencia (que sugiera aspiración)? 5) ¿Los síntomas son agudos (días) o crónicos (semanas a meses)? 6) ¿Vive o ha viajado a través de áreas geográficas asociadas con infecciones endémicas específicas (histoplasmosis coccidioidomicosis)? 7) ¿Ha tenido exposiciones zoonóticas recientes asociadas con infecciones pulmonares (psitacosis, fiebre Q)? 8) ¿Podría tener una infección contagiosa importante desde el punto de vista de salud pública (tuberculosis)? 9) ¿La infección pulmonar de este paciente podría asociarse con una fuente de exposición común (epidemia de influenza o *Legionella*)?

Sólo al responder estas preguntas en cuanto a la epidemiología, el médico puede considerar el posible microorganismo causal e iniciar un tratamiento empírico eficaz.



## AUTOEVALUACIÓN

17. ¿Cuántos casos de neumonía ocurren en EUA cada año?

18. ¿Cuál es el patógeno más probable para cada 1 de los 4 grupos de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad?
19. ¿Cuáles son las características del huésped que influyen en la probabilidad de casos particulares de neumonía?
20. ¿Cuáles son los cuatro mecanismos por los cuales los patógenos alcanzan los pulmones?
21. ¿Cuáles son los mecanismos de defensa del epitelio respiratorio contra la infección?

## DIARREA INFECCIOSA

### Presentación clínica

Cada año, en todo el mundo, más de 5 000 000 de personas (en su mayor parte niños menores de un año de edad) mueren por diarrea infecciosa aguda (véase también capítulo 13). Mientras que en EUA la diarrea infecciosa es una causa poco frecuente de muerte, la morbilidad es sustancial. Se calcula que hay casi 300 000 000 de

episodios cada año, los cuales producen 1 800 000 de hospitalizaciones con un costo de 6 000 000 000 de dólares (EUA) por año. La morbilidad y mortalidad atribuibles a la diarrea se deben en gran medida a la pérdida del volumen intravascular y de electrolitos a través de la secreción de cantidades abundantes de líquido en la luz intestinal. Por ejemplo, los adultos con cólera, si se hidratan en forma adecuada, en ocasiones pueden excretar más de 1 L de líquido por hora. Al comparar este volumen con la cantidad de líquido que normalmente se pierde en heces (150 mL) es claro porque la pérdida masiva de líquidos asociada con diarrea infecciosa puede ocasionar deshidratación, colapso cardiovascular y muerte.

Las infecciones gastrointestinales pueden presentarse principalmente con síntomas del tubo digestivo superior (náuseas, vómito, dolor abdominal tipo cólico), síntomas producidos en el intestino delgado (diarrea acuosa profusa) o en colon (tenesmo, urgencia fecal, diarrea menos profusa). Las fuentes de infección incluyen la transmisión persona a persona (diseminación fecal-oral de *Shigella*), a través del agua (*Cryptosporidium*), a través de los alimentos (intoxicación alimenticia por *S. aureus* o *Salmonella*) y proliferación después de la administración de antibióticos (*Clostridium difficile*).

## Etiología

Una amplia gama de virus, bacterias, hongos y protozoarios infectan el tubo digestivo. Sin embargo, en la mayor parte de los casos, los síntomas son autolimitados y no se lleva a cabo la evaluación diagnóstica. Los casos que se presentan para atención médica están sobrerrepresentados por pacientes con síntomas muy marcados (p. ej., fiebres elevadas o hipotensión), inmunocompromiso (p. ej., VIH o neutropenia), o duración prolongada (p. ej., diarrea crónica definida por duración de 14 días). Una excep-

ción son los grandes brotes de enfermedades producidas por los alimentos, en las cuales las investigaciones epidemiológicas pueden detectar pacientes con variantes más leves de la enfermedad.

## Patogénesis

El estudio amplio de las infecciones gastrointestinales inicia con el modelo clásico de huésped-agente-ambiente. Varios factores del huésped influyen en las infecciones gastrointestinales. Los pacientes con edad extrema y con enfermedades concomitantes (p. ej., infección por VIH) se encuentran en mayor riesgo para infecciones sintomáticas. Los medicamentos que alteran el microambiente gastrointestinal o destruyen la flora bacteriana normal (p. ej., antiácidos o antibióticos) también pueden predisponer a los pacientes a la infección. Los agentes microbianos causales de enfermedad gastrointestinal pueden clasificarse de acuerdo al tipo de microorganismo (bacterianas, virales, por protozoarios), propensión para unirse a diferentes sitios anatómicos (estómago, intestino delgado, colon) y de acuerdo a su patogénesis (enterotóxicos, citotóxicos, enteroinvasores). Los factores ambientales pueden dividirse en tres categorías amplias, con base en su modo de transmisión: 1) transmitidas a través del agua, 2) de los alimentos y 3) persona a persona. En el cuadro 4-10 se resumen estas relaciones y se proporciona un marco de referencia para la valoración de la patogénesis de las infecciones gastrointestinales.

Las infecciones gastrointestinales pueden afectar el estómago, causando náuseas y vómito, o afectar el intestino delgado y colon con diarrea como sintoma predominante. El término "gastroenteritis" denota en forma clásica la infección del estómago y de la porción proximal del intestino delgado. Los microorganismos que causan este trastorno incluyen *Bacillus cereus*, *S. au-*

Cuadro 4-10. Estudio de las infecciones gastrointestinales

Clasificación	Categoría	Ejemplos	Microbios
Ambiente	Transmisión por agua	Suministro de agua contaminada	<i>Vibrio cholerae</i>
	Transmisión por alimentos	Alimentos contaminados	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Salmonella</i>
	Persona a persona	Guarderías	<i>Shigella</i> Rotavirus
Agente	Bacterias		<i>Campylobacter</i>
	Virus		Norovirus
	Parásitos		<i>Entamoeba histolytica</i>
Huésped	Edad	Niños	<i>E. coli</i> enterohemorrágica
	Trastornos concomitantes	Infección por VIH	<i>Cryptosporidium</i>
	Acidez gástrica	Uso de antiácidos	<i>Salmonella</i>
	Flora gastrointestinal	Uso de antibióticos	<i>Clostridium difficile</i>
Sitio	Estómago	Gastroenteritis	<i>B. cereus</i>
	Intestino delgado	Diarrea secretora	<i>V. cholerae</i>
	Colon	Diarrea inflamatoria	<i>Shigella</i>

reus y varios virus (rotavirus y norovirus). *Bacillus cereus* y *S. aureus* producen neurotoxinas preformadas que incluso en ausencia de bacterias viables, es suficiente para causar diarrea y estas toxinas representan una de las principales causas de envenenamiento con alimentos. Aunque los mecanismos exactos son escasamente entendidos, se cree que las neurotoxinas actúan de manera local, a través de estimulación del sistema nervioso simpático, con el aumento resultante en la actividad peristáltica; a nivel central a través de la activación de los centros eméticos en el cerebro.

La patogénesis de la diarrea infecciosa se clasifica de acuerdo con las manifestaciones clínicas y los mecanismos por medio de los cuales familias clonales *E. coli* causan diarrea. La colonización del tubo digestivo de los seres humanos por *E. coli* es universal, y por lo común ocurre pocas horas después del parto. No obstante, cuando el huésped se expone a cepas patógenas de *E. coli*, que normalmente no se encuentran presentes en la flora intestinal, puede ocurrir enfermedad gastrointestinal localizada o incluso sistémica. Hay cinco clases principales de *E. coli* productora de diarrea: enterotóxica (ECET), enteropatógena (ECEP), enterohemorrágica (ECEH), enteroagregada (ECEA) y enteroinvasora (ECEI) (cuadro 4-11). Las características comunes de todos las *E. coli* patógenas son evadir las defensas del huésped, colonizar la mucosa intestinal, multiplicarse y causar lesión. Estos microorganismos, al igual que todos los patógenos gastrointestinales, deben sobrevivir al tránsito a través del entorno ácido del estómago y ser capaces de persistir en el tubo digestivo, pese a las fuerzas mecánicas de peristalsis y competición por los nutrientes por la flora bacteriana existente. La adherencia podría no ser específica (en cualquier parte del tubo digestivo) o, con mayor frecuencia ser específica, ocurriendo fijación en áreas anatómicas bien definidas.

Una vez que ocurre la colonización y multiplicación, está puesto el escenario para la lesión del huésped. La diarrea infecciosa se diferencia clínicamente en secretora, inflamatoria y hemorrágica con diferentes mecanismos fisiopatológicos que participan para estas presentaciones. La diarrea secretora (acuosa) es causada por diversas

bacterias (p. ej., *Vibrio cholerae*, ECET, EAggEC), virus (rotavirus, norovirus) y protozoarios (*Giardia*, *Cryptosporidium*). Estos microorganismos se unen a la superficie de los enterocitos en la luz del intestino delgado. El examen de las heces es notable por la ausencia de leucocitos fecales, aunque en casos raros hay sangre oculta en heces. Algunos de estos patógenos elaboran enterotoxinas, proteínas que incrementan la producción de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intestinal, lo que ocasiona secreción neta de líquidos. El ejemplo clásico es el cólera. La bacteria *V. cholerae* produce la toxina del cólera, la cual causa activación prolongada de la adenilciclasa epitelial en el intestino delgado que ocasiona secreción de cantidades masivas de líquidos y electrolitos hacia la luz intestinal (figura 4-10). Desde el punto de vista clínico, si no se proporciona reanimación vigorosa con líquidos, el paciente presenta diarrea copiosa ("evacuaciones en agua de arroz") evolucionando a deshidratación y colapso cardiovascular. En niños pequeños, ECET es la causa más común de enfermedad diarreica aguda y también la de diarrea en viajeros que regresan a EUA desde países en vías de desarrollo y produce dos enterotoxinas. La toxina termolábil (TL) activa la adenilciclasa en forma análoga a la toxina del cólera, mientras que la toxina termoestable (TE) activa a la guanilciclasa.

La diarrea inflamatoria es ocasionada por invasión bacteriana de la luz de la mucosa, con la destrucción y muerte celular resultantes. Los pacientes con este síndrome por lo general tienen fiebre y refieren dolor abdominal tipo cólico bajo y diarrea, que puede contener moco visible. El término disentería se utiliza cuando hay cantidades significativas de leucocitos fecales y sangre macroscópica. Los patógenos asociados con diarrea inflamatoria incluyen ECEI, *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* y *Entamoeba histolytica*. *Shigella* es el prototipo de disentería bacilar, e invade al enterocito a través de la formación de una vacuola endoplásmica, la cual se lisa en el interior de la célula. Luego, las bacterias proliferan en el citoplasma e invaden las células epiteliales adyacentes. La producción de una citotoxina, la toxina Shiga, conduce a destrucción y muerte celulares locales. La ECEI se

Cuadro 4-11. *Escherichia coli* en enfermedad diarreica

Clase	Poblaciones susceptibles		Síndrome clínico	Sitio	Toxinas
	Países desarrollados	Países subdesarrollados			
ECET	Viajeros de regreso	Edad < 5 años	Diarrea acuosa	Intestino delgado	Toxina lábil al calor y estable al calor
ECEI	Raro	Todas las edades	Disentería (diarrea sanguinolenta, moco, hipertermia)	Colon > intestino delgado	Enterotoxina parecida a <i>Shigella</i>
ECEH	Niños, ancianos	Raro	Colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico	Colon	Toxinas Shiga (Stx1 y Stx2)
ECEP	Raro	Edad < 2 años	Diarrea acuosa	Intestino delgado	Desconocida
EAECE	Raro	Niños	Diarrea acuosa persistente	Intestino delgado	Enterotoxina enteroagregada estable al calor

parece a la infección por *Shigella*, tanto desde el punto de vista clínico como con respecto al mecanismo de invasión del enterocito; sin embargo, aún no se ha identificado la citotoxina específica asociada con ECEI.

La diarrea hemorrágica, una variante de diarrea inflamatoria, es causada principalmente por ECEH. La infección con la cepa O157:H7 de *E. coli* se ha asociado con numerosas muertes por síndrome urémico hemolítico, con varios brotes epidémicos publicados con el consumo de alimentos contaminados. La ECEH causa un amplio espectro de enfermedades clínicas, cuyas manifestaciones incluyen: 1) infección asintomática, 2) diarrea acuosa (no sanguinolenta), 3) colitis hemorrágica (diarrea sanguinolenta, no inflamatoria), 4) síndrome urémico hemolítico (enfermedad aguda, de predominio en niños, que se caracteriza por anemia e insuficiencia renal). La ECEH no invade los enterocitos; sin embargo, produce dos toxinas (Stx1 y Stx2) que son muy similares a la toxina Shiga en cuanto a función y estructura. Después de la fijación a ECEH con los receptores de superficie celular, las subunidades A de la toxina Shiga catalizan la destrucción del RNA ribosomal y detienen la síntesis de proteínas, ocasionando muerte celular.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las infecciones gastrointestinales varían dependiendo del sitio de la implicación (cuadro 4-10). En la intoxicación por alimentos con toxinas de estafilococos, los síntomas se desarrollan varias

horas después del consumo de alimentos contaminados con la neurotoxina producida por *S. aureus*. Los síntomas de la intoxicación por alimentos con toxinas de estafilococos son vómito profuso, náuseas y dolor abdominal tipo cólico. La diarrea de manera variable por los agentes que ocasionan la gastroenteritis. La diarrea acuosa profusa (no inflamatoria, sin sangre) se relaciona con bacterias que han infectado el intestino delgado y elaboran una enterotoxina (p. ej., *Clostridium perfringens*, *V. cholerae*). Por el contrario, los síntomas de colitis (dolor abdominal bajo, tenesmo, urgencia fecal) y diarrea inflamatoria o sanguinolenta ocurren con bacterias que infectan porciones más distales del colon. El periodo de incubación por lo general es más largo (> 3 días) para las bacterias que se localizan en el colon, y la invasión de la mucosa colónica puede ocurrir causando fiebre, bacteriemia y síntomas sistémicos.



### AUTOEVALUACIÓN

22. ¿Cuántos individuos en el mundo fallecen por diarrea infecciosa cada año?
23. ¿Cuáles son los diferentes modos de diseminación de la diarrea infecciosa? Proporcione un ejemplo de cada uno.
24. ¿Cuáles son los mecanismos patógenos por los que los microorganismos infecciosos causan diarrea?

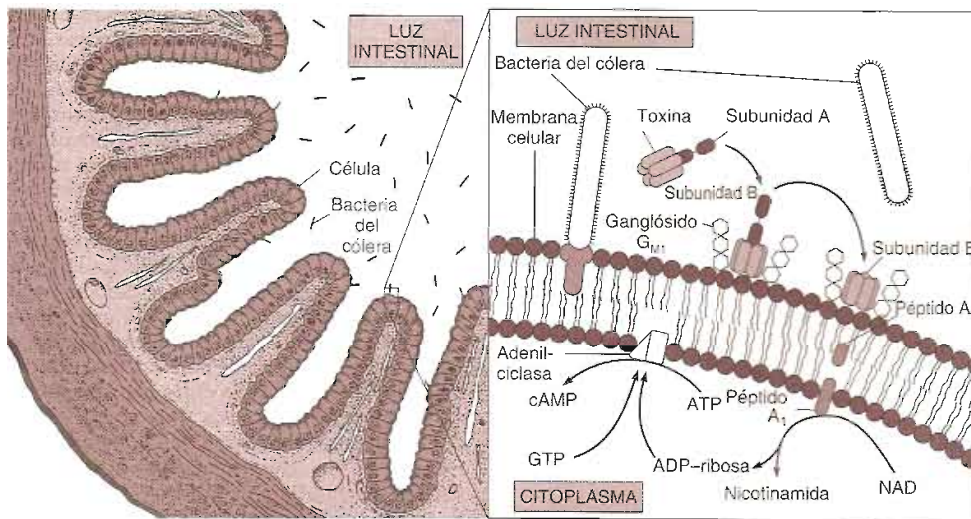


Figura 4-10. Patogénesis de la enfermedad diarreica de *Vibrio cholerae* y *E. coli* enterotóxica (ECET). *V. cholerae* y ECET comparten mecanismos patógenos similares para causar la enfermedad diarreica. Las bacterias entran a la luz del intestino delgado a través del consumo de alimentos contaminados (izquierda) y elaboran una enterotoxina que está compuesta de una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B se fijan a la membrana celular intestinal y facilitan la entrada de parte de la subunidad A (derecha). Subsecuentemente esto ocasiona activación prolongada de la adenilciclasa y formación de cAMP, que estimula la secreción de agua y electrolitos por las células endoteliales intestinales. (Modificada y reproducida con autorización de Holmberg SD: Cholera and related illnesses caused by *Vibrio* species and *Aeromonas*. En: *Infectious Diseases*. Gorbach SL et al [editores] Saunders, 1992.)

## SEPTICEMIA Y CHOQUE SÉPTICO

### Presentación clínica

La septicemia es la décima causa de muerte en EUA, con más de 600 000 casos que ocurren al año y un porcentaje de mortalidad en conjunto aproximado de 20%. Los costos médicos de la septicemia en EUA exceden 17 000 000 000 de dólares (EUA) cada año. Las tasas de septicemia pueden incrementarse en forma secundaria a los avances médicos, como el uso amplio de catéteres intravasculares a permanencia, aumento en el implante de materiales protéticos (p. ej., válvulas cardíacas y articulaciones artificiales) y administración de fármacos inmunosupresores y quimioterapéuticos. Estas intervenciones sirven para incrementar el riesgo de infección y septicemia subsiguiente.

El estudio de la septicemia se ha facilitado por el establecimiento de definiciones estandarizadas para los casos (cuadro 4-12). El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es un estado inflamatorio no específico que puede observarse con la infección y también con estados no infecciosos como pancreatitis, embolia pulmonar e infarto del miocardio. La leucopenia e hipotermia, incluidas en la definición de casos de SRIS, predicen mal pronóstico cuando se relacionan con septicemia. El término septicemia se define como la presencia de SRIS en casos de un factor infeccioso precipitante. La septicemia grave ocurre cuando hay datos objetivos de falla orgánica (p. ej., insuficiencia hepática o renal, alteración del estado mental), generalmente asociados con hipoperfusión tisular. La etapa final de la septicemia es el choque séptico, definido como hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mm Hg o 40 mm Hg de disminución a partir de la presión arterial sistólica basal) que no responde a la administración de líquidos.

**Cuadro 4-12. Definiciones clínicas de septicemia**

- I. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)
  - Dos o más de los siguientes:
    - 1) Temperatura > 38 °C o < 36 °C
    - 2) Frecuencia cardíaca mayor de 90/minuto
    - 3) Frecuencia respiratoria mayor de 20/minuto o  $P_aCO_2$  < 32 mm Hg
    - 4) Recuento de leucocitos >  $12 \times 10^9/L$  o <  $4 \times 10^9/L$ , o > 10% de formas inmaduras (bandas)
- II. Septicemia o sepsis
  - SRIS más evidencia de infección
- III. Septicemia severa
  - Septicemia más disfunción orgánica, hipotensión o hipoperfusión (lo que incluye, aunque no se limita a acidosis láctica, oliguria o modificación aguda del estado mental)
- IV. Choque séptico
  - Hipotensión (pese a la reposición de líquidos) más anomalías de hipoperfusión

### Etiología

Mientras que los datos de infección son un criterio de diagnóstico para la septicemia, sólo 28% de los pacientes con ese trastorno tienen bacteriemia, y apenas un poco más de 10% tendrá bacteriemia primaria definida como hemocultivos positivos sin una fuente obvia de siembra bacteriana. Los sitios comunes de infección primaria entre pacientes con septicemia (en orden decreciente de frecuencia) incluyen vías respiratorias, tracto genitourinario, fuentes intraabdominales (vesícula biliar, colon), infecciones relacionadas con dispositivos y heridas o infecciones de tejidos blandos.

En los últimos 10 años se ha modificado la microbiología de la septicemia. Los microorganismos gramnegativos (*Enterobacterias* y *Pseudomonas*), anteriormente la causa más común de septicemia había sido reemplazada por microorganismos grampositivos, que ahora causan más de 50% de los casos. Los estafilococos son la bacteria cultivada con mayor frecuencia del torrente sanguíneo, quizá debido a un aumento en la prevalencia de catéteres venosos permanentes y de material protésico implantado. Por razones similares, la incidencia de septicemia por hongos, en particular como resultado de *Candida*, se ha elevado en forma notable en el último decenio. Las infecciones con *P. aeruginosa*, *Candida* y las infecciones mixtas (polimicrobianas) son factores pronósticos independientes de mortalidad.

### Patogénesis

Las diferentes etapas de la septicemia (septicemia hasta el choque séptico) representan un estado continuo, en el cual los pacientes a menudo progresan desde una etapa a la siguiente pocos días o inclusive pocas horas después de su hospitalización. La septicemia por lo general inicia con una infección localizada. Las bacterias pueden invadir después el torrente sanguíneo en forma directa (ocasionando bacteriemia con hemocultivos positivos) o pueden proliferar localmente y liberar toxinas hacia el torrente sanguíneo. Dichas toxinas pueden originarse de componentes estructurales de las bacterias (p. ej., endotoxinas, antígeno de ácido teicoico) o pueden ser exotoxinas, las cuales son proteínas sintetizadas y liberadas por las bacterias. Las endotoxinas se definen como lipopolisacáridos (LPS) contenidos en la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Las endotoxinas están compuestas de una cadena de polisacáridos externos (cadena del lado O) la cual varía entre las especies y no es tóxica, y una porción lipídica muy conservada (lípidos A), que se encuentra embebida en la membrana bacteriana externa. En modelos en animales la inyección de endotoxinas purificadas o de lípidos A es muy tóxica, causando un síndrome análogo al choque séptico.

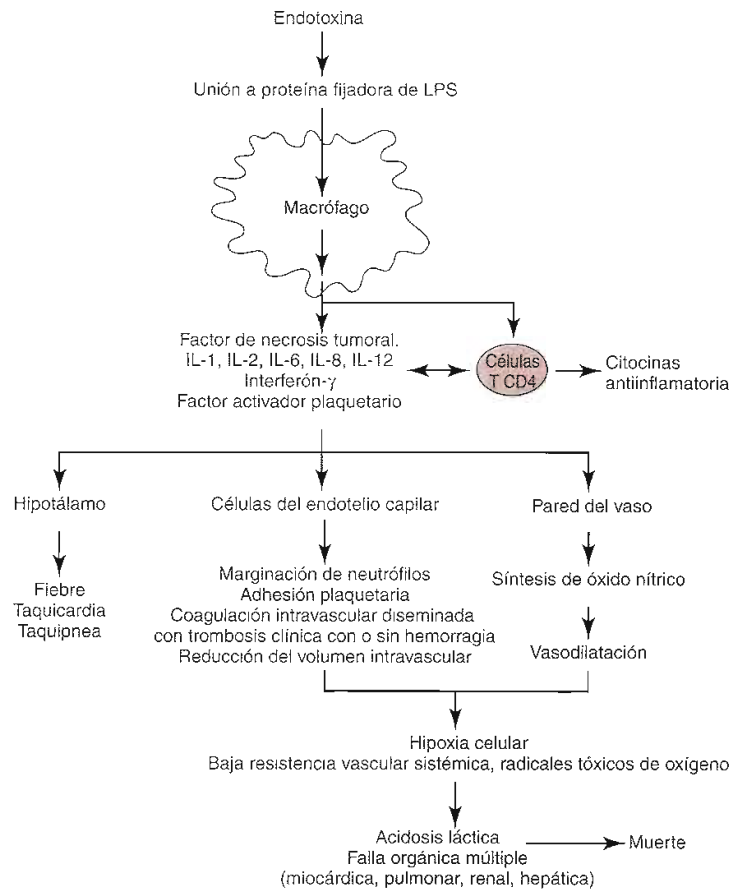
Hasta hace poco la septicemia se atribuía únicamente a la sobrestimulación de la respuesta inflamatoria del huésped y a la liberación incontrolada de los mediadores inflamatorios. Aunque sin duda alguna esto ocurre en un subgrupo de pacientes, el fracaso de las intervenciones médicas dirigidas al bloqueo de esta respuesta (p. ej., an-

anticuerpos monoclonales dirigidos contra la endotoxina, el bloqueo de IL-1 y del TNF los antagonistas de bradicinina, la inhibición de la ciclooxigenasa con ibuprofeno) sugiere un proceso más complejo. Los estudios han demostrado que, en tanto persista la septicemia, la inmunosupresión del huésped tiene una función crítica. Los estímulos específicos como microorganismos, inoculación y sitios de infección estimulan a las células T CD4 para secretar citocinas con propiedades inflamatorias (célula T auxiliar tipo 1) o antiinflamatorias (célula T auxiliar tipo 2) (figura 4-11 tipo 1). Entre los pacientes que mueren por septicemia, hay una pérdida significativa de células esenciales para la respuesta inmunitaria adaptativa (linfocitos B, células T CD4, células dendríticas). Se cree que la muerte celular programada genéticamente, llamada **apoptosis**, tiene una función importante en la disminución de estas líneas de células y regula hacia abajo la supervivencia de células inmunitarias. Las con-

secuencias clínicas de la septicemia incluyen cambios hemodinámicos (taquicardia, taquipnea), vasodilatación deficiente y pobre perfusión tisular, con la disfunción orgánica resultante (figura 4-11).

#### A. Alteraciones hemodinámicas

Todas las formas de choque producen perfusión tisular inadecuada y disfunción celular subsiguiente y muerte (capítulo 11). En las formas no infecciosas (como choques cardiogénico e hipovolémico), la resistencia vascular sistémica se encuentra elevada como mecanismo compensador para mantener la presión arterial. En tejidos hipoperfundidos, hay aumento en la extracción de oxígeno de los eritrocitos circulantes, lo que conduce a una disminución de la oxigenación arterial pulmonar. Por el contrario, en las etapas tempranas del choque séptico hay hipovolemia por dilatación arterial y venosa inapropiadas (disminución de las resistencias vasculares sisté-



**Figura 4-11.** Secuencia de eventos patógenos en el choque séptico. La activación de macrófagos por las endotoxinas y otras proteínas conduce a la liberación de mediadores inflamatorios, lo que ocasiona daño a los tejidos del huésped y, en algunos casos, la muerte. (Reproducida con autorización de Horn DL *et al.*: What are the microbial components implicated in the pathogenesis of sepsis? Clin Infect Dis 2000;31:852. The University of Chicago Press.)

micas) y salida del plasma al espacio intravascular. Incluso con la corrección de la hipovolemia, las resistencias vasculares sistémicas permanecen bajas pese al aumento compensador en el **gasto cardíaco**. La extracción ineficaz de oxígeno y la hipoperfusión tisular producen aumento en el contenido de oxígeno en la arteria pulmonar.

El **choque distributivo** es un estado circulatorio hiperdinámico que hace énfasis en la mala distribución del flujo sanguíneo a varios tejidos, y es un trastorno hemodinámico que con frecuencia se encuentra en la septicemia. La liberación de sustancias vasoactivas (lo que incluye óxido nítrico) produce pérdida de los mecanismos normales de autorregulación vascular, ocasionando desequilibrios regionales y microcirculatorios en el flujo sanguíneo, con cortocircuitos regionales e hipoperfusión relativa de algunos órganos. Estudios en animales han demostrado cambios predecibles en el flujo sanguíneo a los órganos, con reducción notable en el flujo sanguíneo al estómago, duodeno, intestino delgado y páncreas; una reducción moderada en el flujo sanguíneo al miocardio y músculos esqueléticos; y la preservación relativa de la perfusión hacia los riñones y el SNC.

Pese a la relativa conservación del flujo sanguíneo miocárdico, es común la depresión miocárdica en etapas iniciales del choque séptico. Al inicio, los pacientes tienen bajas presiones de llenado de las cavidades cardíacas, con disminución del gasto cardíaco secundario a disminución del volumen circulante y vasodilatación. Después del reemplazo de líquidos, el **gasto cardíaco** es normal o se incrementa, pero la función ventricular es anormal. Una vez que inicia la septicemia, se reducen las fracciones de expulsión derecha e izquierda y se aumentan los volúmenes telesistólicos y telediastólicos 24 a 48 h después. Esta depresión miocárdica se ha atribuido a efectos tóxicos directos del óxido nítrico, TNF e IL-1. En pacientes que sobreviven al choque séptico, la disminución de la fracción de expulsión y la consecuente depresión miocárdica son reversibles.

### **B. Disfunción vascular y falla orgánica múltiple**

La mayoría de los pacientes que mueren por choque séptico tienen hipotensión resistente al tratamiento o falla orgánica múltiple. La hipotensión resistente al tratamiento puede ocurrir por dos mecanismos. En primer lugar, algunos pacientes no pueden sostener el gasto cardíaco elevado en respuesta al estado séptico y desarrollan insuficiencia cardíaca progresiva de gasto alto. En segundo lugar la insuficiencia circulatoria puede asociarse con vasodilatación grave e hipotensión resistente al tratamiento con líquidos intravenosos y fármacos vasopresores.

El desarrollo de falla orgánica múltiple representa la fase terminal de un proceso hipermetabólico que inicia durante las etapas iniciales del choque. La falla orgánica es ocasionada por lesión microvascular inducida por respuestas inflamatorias local y sistémica a la infección. La mala distribución del flujo sanguíneo se acentúa por el deterioro en la deformabilidad de los eritrocitos, con obstrucción microvascular. La agregación de neutrófilos

y plaquetas también puede reducir el flujo sanguíneo. La marginación de los neutrófilos del endotelio vascular produce liberación adicional de mediadores inflamatorios y migración subsiguiente de neutrófilos a los tejidos. Se activan los componentes del sistema de complemento con lo que se atraen más neutrófilos y se liberan localmente más sustancias, por ejemplo prostaglandinas y leucotrienos. El resultado neto de todos estos cambios es colapso microvascular y, finalmente, falla orgánica.

La evolución de la septicemia depende de la cantidad de órganos que fallan: la mortalidad entre pacientes con falla orgánica múltiple (tres o más sistemas orgánicos) es de 70%. La insuficiencia respiratoria se desarrolla en 18% de los pacientes con septicemia. En el final más grave del espectro está el **síndrome de insuficiencia respiratoria aguda**, el cual se caracteriza por hipoxia grave resistente al tratamiento, disminución de la elasticidad pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico e hipertensión pulmonar. La insuficiencia renal, observada en 15% de los casos, por lo general es un proceso multifactorial, con lesión aditiva por cortocircuito intrarrenal, hipoperfusión renal y administración de sustancias nefrotóxicas (antibióticos y medios de contraste radiológicos). Otros órganos que se afectan por la septicemia incluyen SNC (alteración del estado mental, coma) y sangre (coagulación intravascular diseminada).

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de septicemia incluyen las relacionadas con la respuesta sistémica a las infecciones (taquicardia, taquipnea, alteraciones en la temperatura y en el recuento leucocitario) y las relacionadas con la disfunción de aparatos y sistemas orgánicos específicos (anomalías cardiovasculares, respiratorias, renales, hepáticas y hematológicas). La septicemia en ocasiones produce manifestaciones muy sutiles, que pueden confundirse con facilidad con enfermedades más comunes y menos graves. El estar alerta de estos signos tempranos de septicemia puede conducir a la identificación e intervención tempranas. Los signos no específicos pueden incluir taquipnea aislada (sin disnea), taquicardia aislada (con presión arterial normal), irritabilidad o letargo, fiebre inexplicable, escalofríos o mialgias. Las anomalías no específicas de laboratorio pueden incluir alcalosis respiratoria, leucocitosis y anomalías leves en las pruebas de función hepática.



### **AUTOEVALUACIÓN**

25. ¿Cuál es la frecuencia de septicemia y choque séptico en EUA? ¿Cuál es la tasa de mortalidad?
26. ¿Qué factores contribuyen a la septicemia relacionada con hospitalización?
27. ¿Cuáles microorganismos se asocian a menudo con septicemia?



28. ¿Cuál es la función del sistema inmunológico del huésped en la patogénesis de la septicemia?
29. ¿Qué activa la respuesta inmunitaria?
30. ¿Cuáles son algunas características hemodinámicas distintivas del choque séptico en comparación con otros tipos de choque?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva. M. Aagaard, MD

### CASO 8

Un varón de 55 años de edad que en fechas recientes emigró de China acudió a la sala de urgencias con fiebre. El paciente comentó que había tenido fiebres recurrentes en las últimas tres semanas, acompañadas de escalofríos, diaforesis nocturna y malestar. El día de la valoración desarrolló nuevas lesiones dolorosas en las puntas de sus dedos, que lo obligaron a acudir a la sala de urgencias. En sus antecedentes patológicos de importancia llamaba la atención que "había estado muy enfermo en la infancia después de una infección en la garganta". En fechas recientes se le habían extraído varias piezas dentales por caries. No tomaba medicamentos. A la exploración física se encontraba febril con temperatura de 38.5 °C, presión arterial de 120/80 mm Hg, frecuencia cardiaca de 108 lpm, frecuencia respiratoria de 16/min, con saturación de oxígeno de 97% con aire ambiental. En la exploración cutánea llamaba la atención la presencia de nódulos dolorosos en las puntas de varios dedos de manos y pies. Tenía múltiples hemorragias en astilla en los lechos ungueales, así como máculas hemorrágicas indoloras en las palmas de las manos. En la exploración oftalmoscópica llamaba la atención la presencia de manchas de Roth. Los campos pulmonares se encontraban limpios a la auscultación y percusión; a la exploración del área cardiaca llamaba la atención un soplo holosistólico grado 3/6 que se auscultaba con mayor intensidad en la porción inferior del borde esternal izquierdo, con irradiación a la axila. La exploración abdominal y de espalda eran por lo demás normales.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es diagnóstico probable? ¿Cuáles son algunos de los factores predisponentes comunes de esta enfermedad? ¿Cuál es el más probable en este paciente?
- B. ¿Cuáles son los agentes infecciosos que participan en la enfermedad con mayor probabilidad?
- C. ¿Cuáles son los factores hemodinámicos que lo predisponen a esta enfermedad? ¿Cuáles de estos factores contribuyen al establecimiento de la enfermedad y resistencia a las respuestas inmunitarias normales del huésped?
- D. ¿Cuál es el nombre que se da a las diversas lesiones que se encuentran en manos y pies de este hombre? ¿Cuál es mecanismo patógeno que participa en su formación?
- E. ¿Cuáles son algunas otras manifestaciones clínicas de esta enfermedad? ¿Cuáles son las causas más comunes de muerte en esta enfermedad? ¿Cuáles factores son predictivos de un resultado mortal?

### CASO 9

Un varón de 25 años de edad acudió a la sala de urgencias con fiebre en un estado de confusión e irracionalidad. Lo acompañaba su esposa, quien proporcionó los datos al interrogatorio. Ella comentó que había estado bien hasta hacia casi una semana, cuando desarrolló síntomas de infección respiratoria superior que mejoraron con lentitud. En la mañana de su hospitalización se quejó de cefalea intensa y progresiva y náuseas. Vomitó en una ocasión. Se tornó progresivamente letárgico conforme progresaba el día y la esposa decidió llevarlo al hospital. No tenía otros antecedentes patológicos y no tomaba medicamentos.

A la exploración se encontraba con fiebre de 39 °C, presión arterial de 95/60 mm Hg, frecuencia cardiaca de 100 lpm y frecuencia respiratoria de 18 por minuto. Se encontraba letárgico y confuso, yacía con sus manos sobre sus ojos. La exploración del fondo de ojo no mostró papiledema. Había rigidez de cuello con signo de Brudzinski positivo. Las exploraciones cardiaca, pulmonar y abdominal eran normales. La exploración neurológica fue limitada por la incapacidad del paciente para cooperar, pero parecía no haber focalización. El signo de Kernig (resistencia a la extensión pasiva de las piernas flexionadas con el paciente en decúbito dorsal) era negativa.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico infeccioso sugerido? ¿Cuál es el agente causal más probable en este paciente? ¿Y cuál sería el diagnóstico si fuera un recién nacido o un niño?
- B. ¿Cuál es la secuencia fisiopatológica de eventos en el desarrollo de esta enfermedad? ¿Cuáles son las características de los patógenos implicados que facilitan su capacidad para producir esta enfermedad?
- C. ¿Cuáles son las posibles causas de edema cerebral en este paciente?
- D. ¿Cuáles son las pruebas que deben realizarse para confirmar el diagnóstico? ¿Qué clase de tratamiento debe iniciarse o considerarse? ¿Por qué?

**CASO 10**

Un varón de 68 años de edad acudió a la sala de urgencias del hospital con fiebre y tos persistente. Había tenido tos productiva con esputo verdoso por tres días, junto con disnea, dolor torácico pleurítico del lado izquierdo, fiebre, escalofríos y diaforesis nocturna. En sus antecedentes patológicos llamaba la atención la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica que requería el uso intermitente de esteroides. Sus medicamentos incluían albuterol, bromuro de ipratropio y corticosteroides inhalados. El paciente vive en casa y es activo. A la exploración física se encontraba febril con 38 °C, con presión arterial de 110/50 mm Hg, frecuencia cardíaca de 98 lpm y frecuencia respiratoria de 20 por minuto. La saturación de oxígeno era de 92% con aire ambiental. Era un hombre delgado con insuficiencia respiratoria moderada, que hablaba en frases de 3 a 4 palabras. En la exploración pulmonar llamaba la atención la presencia de estertores en la base pulmonar izquierda y al nivel de la axila izquierda y sibilancias espiratorias difusas. El resto de la exploración era normal. La radiografía torácica mostró infiltrado en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo y en la lingula. Se hizo el diagnóstico de neumonía y el paciente se hospitalizó para administración de antibióticos intravenosos.

**Preguntas**

- Basado en esta enfermedad subyacente del paciente y en la gravedad de la enfermedad, ¿cuáles son los patógenos probables implicados en este caso? ¿Cómo cambiaría su diferencial si necesitara admisión en la UCI?
- ¿Cuáles son los mecanismos por los que los patógenos alcanzan los pulmones?
- ¿Cuáles son las defensas normales del huésped contra la neumonía?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo más comunes para la neumonía? ¿Cuál es el mecanismo patógeno por el cual se incrementa el riesgo de neumonía? ¿Cuáles de estos factores de riesgo están presentes en este paciente?

**CASO 11**

Una mujer de 21 años de edad acudió con diarrea. Ella volvió de México el día anterior a su visita. Un día antes, había tenido diarrea acuosa profusa, de inicio súbito. Negó sangre o moco en las evacuaciones. No tenía, fiebre, escalofríos, náuseas o vómito asociados. No tenía otros antecedentes patológicos y no tomaba medicamentos. A la exploración física se encontró

dolor abdominal leve, difuso a la palpación sin resistencia muscular o rebote. La prueba de guayaco en heces era negativa y se sospechó diarrea infecciosa.

**Preguntas**

- ¿Cuáles son los diferentes modos de diseminación de la diarrea infecciosa? Proporcione un ejemplo de cada uno.
- ¿Cuál es el sitio anatómico probable de la infección en este caso? ¿Por qué?
- ¿Cuál es el patógeno más probable en este caso? ¿Cuál es el mecanismo patógeno que causa la diarrea?

**CASO 12**

Una mujer de 65 años de edad se hospitalizó por neumonía adquirida en la comunidad. Recibió tratamiento con antibióticos intravenosos y se le administró oxígeno mediante una cánula nasal. Se colocó una sonda de Foley en su vejiga. En el tercer día hospitalario es cambiada a antibióticos orales en presión de su alta. En la tarde de ese día desarrolló fiebre y taquicardia. Se solicitaron hemocultivos y urocultivos. En la siguiente mañana, se encontraba letárgica y con dificultad para despertar. Su temperatura era de 35 °C, presión arterial de 85/40 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 lpm y frecuencia respiratoria de 20 por minuto. La saturación de oxígeno era de 94% con aire ambiental. La exploración de cabeza y cuello era normal. La exploración de los campos pulmonares no había cambiado desde su hospitalización, con presencia de estertores en la base pulmonar izquierda. En la exploración cardíaca llamaba la atención ritmo rápido pero regular, sin soplos, galopes o frotos. La exploración abdominal era normal. Las extremidades se encontraban tibias. En la exploración neurológica no se encontró focalización. La paciente se transfirió a una unidad de cuidados intensivos para tratamiento de una probable septicemia y recibió antibióticos y líquidos intravenosos. Los hemocultivos y urocultivos fueron positivos para bacilos gramnegativos.

**Preguntas**

- ¿Qué factores contribuyeron a la septicemia adquirida en el hospital?
- ¿Por qué mecanismos los bacilos gramnegativos producen septicemia? ¿Qué función tiene en la patogénesis de la septicemia la respuesta inmunitaria?
- Describir los cambios hemodinámicos que ocasionan un choque séptico.
- ¿Por medio de cuáles mecanismos ocasiona la septicemia una insuficiencia multiorgánica?
- ¿Cuáles son los factores que predicen malos resultados en pacientes con septicemia?

## REFERENCIAS

### Generales

- Ash C, Roberts L (editors): Ecology and evaluation of infection. *Science* 2001;292:1089.
- Brooks GF *et al.*: *Jawetz, Melnick and Adelberg's Review of Medical Microbiology*, 21st ed. McGraw-Hill, 1998.
- Mandell GL *et al.*: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*, 5th ed. Churchill Livingstone, 2000.
- Wilson WR, Sande MA: *Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases*. McGraw-Hill, 2001.

### Endocarditis infecciosa

- Crawford MH, Durack DT: Clinical presentation of infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003;21:159.
- Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001;345:1318.

### Meningitis

- De Gans J *et al.*: Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549.
- Koedel U *et al.*: Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:731.
- Scheld WM *et al.*: Pathophysiology of bacterial meningitis: Mechanism(s) of neuronal injury. *J Infect Dis* 2002;186(suppl 2):S225.

### Neumonía

- File T: Community acquired pneumonitis. *Lancet* 2003;362:1991.
- Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1730.
- Mandell LA *et al.*: Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis* 2003;37:1405.

### Diarrea infecciosa

- Guerrant RL *et al.*: Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331.
- Robins-Browne RM, Hartland EL: *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:467.

### Sepsis, síndrome séptico y choque séptico

- Hotchkiss RS; Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138.
- Martin GS *et al.*: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979-2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546.
- Riedemann NC *et al.*: The enigma of sepsis. *J Clin Invest* 2003;112:460.

## Neoplasia

Mark M. Moasser, MD

El crecimiento y maduración celulares son eventos normales del desarrollo de los órganos durante la embriogénesis, crecimiento, reparación y remodelamiento tisulares después de la lesión. La regulación desordenada de estos procesos puede generar pérdida de control del crecimiento, diferenciación y confinamiento espacial celulares. La neoplasia humana representa, en conjunto, una variedad de enfermedades caracterizadas por el crecimiento anormal e invasión celulares. Aunque los cánceres se clasifican de acuerdo con el tejido de origen o localización anatómica, los diversos tipos de cáncer comparten muchas características. También existe considerable variación entre los pacientes con un tipo determinado de malignidad en la naturaleza de las modificaciones celulares, así como en la presentación y evolución de la enfermedad. El reconocimiento de la malignidad abierta mediante examen físico e imagenología necesita la presencia corporal de aproximadamente  $1 \times 10^9$  células malignas. Algunas veces es posible identificar una fase preclínica. Los signos preclínicos pueden ser (entre otros) pólipos en el colon o nevos displásicos en la piel, los cuales pueden ser precursores del carcinoma de colon y del melanoma maligno, respectivamente. Tales lesiones precursoras por lo general presentan características de proliferación celular anormal, sin la demostración de invasividad, y pueden preceder por meses o años al desarrollo de una malignidad invasivos, o pueden no progresar a cáncer dentro de la vida de la persona. Lo más frecuente es que la fase preclínica no se detecte hasta que se presente el cáncer invasivo, en ocasiones con metástasis regionales o distantes. Al igual que en otros trastornos médicos, la comprensión de la fisiopatología de la neoplasia se ha basado en observaciones clínicas e histopatológicas en grandes series de pacientes. En fechas más recientes se han descrito características celulares y moleculares de las células cancerosas, y su relación con ciertas entidades neoplásicas y situaciones clínicas ha ampliado el conocimiento en este campo.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué consiste la fase preclínica del cáncer?
2. ¿Cuántas células malignas deben estar presentes antes de hacer evidentes los signos del cáncer?

### LAS BASES MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DE LA NEOPLASIA

El proceso de la neoplasia es consecuencia de modificaciones escalonadas en la función celular. Estos cambios fenotípicos confieren potencial proliferativo, invasivo y metastásico, características distintivas del cáncer. Se tiene la creencia generalizada, aunque no demostrada de manera concluyente, de que las modificaciones genéticas subyacen en todas las aberraciones celulares y bioquímicas responsables del fenotipo maligno. Además de los cambios mutacionales que alteran el código genético, los cambios epigenéticos también están debajo de las aberraciones celulares y bioquímicas que contribuyen al fenotipo maligno. Los fenómenos epigenéticos influyen la expresión del gen y la conducta celular, y aunque una vez adquiridos se transmiten a las células hijas con la división celular, no son cambios en el código genético. Un ejemplo de esto es mantener en silencio algunos genes por hipermetilación del DNA en la región promotora. Se han identificado una cantidad cada vez mayor de cambios genéticos y celulares, catalogados del estudio de células de cáncer, ambos *in vivo*, a partir de tumores primarios de los pacientes; así como *in vitro*, a partir de líneas celulares cancerosas establecidas que

crecen en cultivos tisulares. Algunas alteraciones están relacionadas con fenotipos celulares particulares, como una tasa altamente proliferativa o potencialmente metastásica. Algunos de estos cambios son específicos de cierto tipo de tumor, en tanto que otros se observan a lo largo de diferentes tipos de tumor. En algunos de ellos, una alteración genética en especial se vincula de manera etiológica con ese tipo de cáncer, es patognomónica del mismo y tiene una función significativa como marcador molecular de esa enfermedad y como un blanco para el desarrollo de fármacos. Sin embargo, la mayor parte de los tipos de cánceres no tienen características moleculares unificadoras. Aunque muchos de los tipos más comunes de cáncer se clasifican por su sitio orgánico primario, como el de mama o de próstata, esta clasificación contradice la naturaleza heterogénea de los cánceres que pueden originarse en ese órgano y a la fecha, lo que actualmente se llama cáncer mamario, es en realidad una compilación de muchas enfermedades, que con anterioridad eran difíciles de clasificar. Los avances tecnológicos en análisis de alto rendimiento de todo el genoma celular y de los perfiles celulares totales del gen de expresión han permitido la caracterización de los tumores por sus características moleculares. Los estudios que se están llevando a cabo intentan vincular características moleculares con importantes parámetros clínicos predictivos y pronósticos. Si se confirma, entonces su importancia biológica se establece y con el tiempo la descripción molecular definirá un nuevo sistema de clasificación de los tipos de tumores humanos.

Aunque las características fenotípicas progresivas de la neoplasia son predominantemente a través de alteraciones moleculares secuenciales y función anormal de las células tumorales proliferativas, ahora está claro que a algún nivel la función anormal de las células estromales del huésped está implicada de manera fundamental en la evolución continua del tumor. No está claro si la función de las células estromales en la evolución del tumor se debe a cambios genéticos en estas células huésped o si es por medio de la comunicación célula a célula establecida a través de lazos de señalamiento yuxtacrino con las células tumorales. Las anomalías celulares estromales pueden ser no proliferativas, como la secreción de factores de crecimiento necesarios, o proliferativas, como una expansión de la red de vasos sanguíneos para apoyar el crecimiento de tumores en crecimiento.



### AUTOEVALUACIÓN

3. ¿Cuáles son los cambios fenotípicos secuenciales de las características distintivas del cáncer?

## CAMBIOS GENÉTICOS EN LA NEOPLASIA

Mantener la integridad genómica es una tarea celular fundamental. Un complejo aparato celular sirve para re-

conocer el daño al DNA o los errores en la replicación, activar los controles que detienen la replicación celular adicional y poner en práctica medidas correctoras o señalar la muerte celular suicida. Uno de los primeros fenómenos observados en la evolución del inicio de los tumores es el desarrollo de defectos en los genes implicados en la maquinaria que guarda el genoma. Esta malfunción crea un grado de inestabilidad inherente en el genoma que aumenta mucho la frecuencia espontánea con la que ocurren las mutaciones genómicas o las alteraciones estructurales, y después permite a los tumores adquirir potencialmente defectos en una cantidad ilimitada de genes adicionales que pueden conferirles una ventaja de crecimiento. La exposición a la radiación ionizada y a los carcinógenos químicos son factores ambientales que aceleran la acumulación de crisis genómicas y genes mutados. Catalogar estos genes mutados ha sido una tarea fundamental de la oncología molecular porque identifica genes cuyas funciones son importantes para las células tumorales. Los genes que confieren una ventaja de crecimiento a las células tumorales por medio de una alteración de la pérdida de la función se llaman genes supresores de tumor. Los genes que confieren una ventaja de crecimiento a través de un suceso de ganancia de función se llaman protooncogenes y sus contrapartes activadas, oncogenes. Los genes supresores de tumor se pueden inactivar a través de una mutación de cambio de secuencia, eliminación de una parte o de todo el gen, y mantener al gen en silencio mediante la metilación promotora. Los protooncogenes se pueden activar a través de la mutación, de la amplificación y sobreexpresión del gen, la translocación cromosómica y tal vez otros mecanismos. En los cuadros 5-1 y 5-2 se listan ejemplos de oncogenes y genes supresores de tumor. En general durante la alteración de ganancia de función de un protooncogén, solamente se muta un alelo. En contraste, durante la alteración de la pérdida de función de un gen supresor de tumor ambos alelos necesitan ser inactivados. En algunos casos, la pérdida de un alelo puede ocasionar una reducción de la expresión del gen. Para algunos genes, esta reducción en la dosis del gen es suficiente para permitir el crecimiento tumorigeno. Los protooncogenes se pueden activar por medio de mutaciones de punto, fusión de genes ocasionada por la translocación cromosómica, amplificación de genes y sobreexpresión o eliminación de los componentes estructurales inhibitorios.

Además de iniciarse a través de la mutación de protooncogenes celulares, los oncogenes también se adquieren por medio de la introducción de material genómico extraño transmitido, típicamente, por virus. Aunque los tumores inducidos de manera viral son comunes en animales, tan sólo unos pocos tumores humanos se deben directamente a infección viral. Los virus causales y sus neoplasias asociadas se listan en el cuadro 5-3. Uno de estos virus (el virus de la leucemia humana de linfocitos T) se relaciona estrechamente con el VIH, y puede producir un tipo de leucemia de linfocitos T debido a las proteínas codificadas por el genoma viral, que tienen la capacidad de activar genes humanos latentes. El papilo-

Cuadro 5-1. Oncogenes representativos activados en tumores humanos

Oncógen	Función celular	Tipos de tumor activados	Mecanismo de activación
<i>EGFR/HER1</i>	Receptor del factor de crecimiento	Glioblastoma, cáncer de pulmón y mamario	Mutación, amplificación
<i>HER2/Neu</i>	Receptor del factor de crecimiento	Cáncer mamario, ovárico, gástrico	Amplificación
<i>PRAD1/Ciclina D1</i>	Regulador del ciclo celular	Cáncer mamario y esofágico, linfoma, adenoma paratiroideo	Amplificación, translocación
<i>K-Ras, N-Ras, H-Ras</i>	Proteína G, señal de transducción	Múltiples tipos de tumor	Mutación
<i>B-Raf</i>	Señal de transducción	Múltiples tipos de tumor, melanomas	Mutación
<i>src</i>	Adhesión y señalización citoesquelética, otras funciones	Cáncer de colon, de mama, de pulmón, sarcoma, melanoma	Desconocido, mutado muy rara vez
<i>Myc</i>	Factor de transcripción	Múltiples tipos de tumor	Amplificación, mutación
<i>Myb</i>	Factor de transcripción	Leucemia	Amplificación, sobreexpresión
<i>Fos</i>	Factor de transcripción	Múltiples tipos de tumor	Sobreexpresión
<i>Int2/FGF3</i>	Factor de crecimiento	Cánceres esofágicos, gástricos, de cabeza y cuello	Amplificación
<i>Fes/Fps</i>	Señal de transducción	Leucemia	Desconocido

Cuadro 5-2. Genes supresores de tumor representativos inactivados en tumores humanos o de células germinales humanas

Gen supresor del tumor	Función celular	Tipos de tumor inactivados	Mecanismo de inactivación	Síndromes hereditarios con un alelo inactivado de célula germinal
<i>P53</i>	Regulador del ciclo celular	Múltiples tipos de tumor	Mutación	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>Rb</i>	Regulador del ciclo celular	Retinoblastoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, sarcoma	Delección, mutación	Retinoblastoma familiar
<i>APC</i>	Adhesión celular	Cáncer de colon	Delección, mutación	Poliposis adenomatosa familiar
<i>PTEN</i>	Señal de transducción, señalización de adhesión	Glioblastomas, cáncer de próstata, cáncer mamario	Delección, mutación	Síndrome de Cowden
<i>hMSH2</i>	Reparación incompatible del DNA	Cáncer de colon, cáncer de endometrio, melanoma	Mutación	Cáncer de colon sin poliposis, hereditario
<i>hMLH1</i>	Reparación incompatible de DNA	Cáncer de colon, melanoma	Mutación	Cáncer de colon sin poliposis, hereditario
<i>BRCA1</i>	Reparación de la rotura ds del DNA	Cánceres mamario y ovárico	Mutación	Mamario y ovárico familiar
<i>BRCA2</i>	Reparación de la rotura ds del DNA	Cánceres mamario y ovárico	Mutación	Mamario y ovárico familiar
<i>WT-1</i>	Factor de transcripción	Tumor de Wilms	Delección, mutación	Tumor de Wilms en la niñez
<i>NF-1</i>	Activador GTPasa	Sarcoma, glioma	Delección, mutación	Neurofibromatosis
<i>NF-2</i>	Proteína citoesquelética	Schwannoma	Mutación	Neurofibromatosis
<i>VHL</i>	Ligasa ubiquitina	Cáncer de riñón, múltiples tipos de tumor	Mutación	Enfermedad de Von-Hippel Lindau
<i>P16/CDKN2</i>	Regulador del ciclo celular	Melanoma, cánceres pancreático y esofágico	Mutación, delección, metilación	Melanoma familiar

Cuadro 5-3. Virus oncógenos en seres humanos

Tipo de virus	Familia de virus	Tipo de cáncer asociado
HTLV-I	Retrovirus (RNA virus)	Leucemia y linfoma de células T
Hepatitis B	Hepadnavirus (DNA virus hepatotrópico)	Carcinoma hepatocelular
Hepatitis C	Hepadnavirus	Carcinoma hepatocelular
Epstein-Barr	Herpesvirus (DNA virus)	Carcinoma nasofaríngeo Linfoma de Burkitt Linfoma inmunoblástico Enfermedad de Hodgkin
HHV-8 (KSHV)	Herpesvirus	Sarcoma de Kaposi Linfoma de cavidades corporales
HPV serotipos 16, 18, 33, 39	Papilomavirus (DNA virus)	Carcinoma cervicouterino Carcinoma anal
HPV serotipos 5, 8, 17	Papilomavirus	Cáncer cutáneo

VLHT = virus de la leucemia humana de células T; VHH8 = virus del herpes humano-8; VHSK = herpesvirus del sarcoma de Kaposi.

mavirus humano se ha asociado epidemiológicamente con el cáncer cervicouterino, y actualmente se demostró que los serotipos virales más relacionados codifican proteínas capaces de unirse e inactivar los productos génicos supresores de tumor del huésped. En este caso, el gen causal no necesariamente lo introduce el virus, pero el genoma viral tiene la capacidad de dirigir la inactivación de los productos génicos supresores de tumor y, por este medio, favorecer el crecimiento y proliferación, así como el potencial maligno. Es probable que la capacidad de los virus para modular la maquinaria celular del huésped, y en algunos casos secuestrar genes de mamíferos alterados que son oncogénicos, se haya desarrollado en el transcurso de la evolución de los mamíferos, ya que la célula en proliferación activa proporciona las condiciones óptimas para la replicación de los viriones y la propagación de las infecciones virales.

El genoma humano diploide contiene en forma natural alelos defectuosos de muchos genes, y aunque estos alelos son en su mayor parte biológicamente silentes, en el caso de los genes supresores de tumor, un alelo defectuoso confiere riesgo significativo de cáncer a un individuo y a todos los miembros de la familia que hospeden dicho alelo. La pérdida de la función de un gen en tejidos adultos es estadísticamente mucho más probable cuando existe tan sólo un alelo en todas las células desde el inicio de la vida, y la susceptibilidad heredada de cáncer casi siempre se debe al pasaje de la mutación genética de un alelo de gen supresor de tumor. Muchos de los genes supresores de tumor identificados, que con frecuencia son inactivados en tumores humanos esporádicos, también se han asociado con síndromes específicos de cáncer hereditario. En familias con estos síndromes, un alelo defectuoso del gen supresor de tumor responsable se pasa en la mutación genética, y los miembros que hospedan este genotipo heterocigoto heredan un riesgo elevado de tumores en el cual el segundo alelo también está perdido. Una mutación heredada en un alelo del gen *p53* puede causar el raro síndrome de Li-Fraumeni, que se caracteriza por el desarrollo temprano de tumores de te-

jido blando, hueso, mama y cerebro. Las mutaciones heredadas en alelos únicos de los genes *BRCA1* o *BRCA2* confieren un riesgo elevado para cánceres mamarios o de ovario. En el cuadro 5-2 se listan los síndromes de cáncer hereditario asociados con muchos genes supresores de tumor. En contraste con los alelos únicos de genes defectuosos supresores de tumor, los alelos únicos de oncogenes activados de manera mutacional no son biológicamente silentes y, si están presentes en la mutación genética, pueden tener manifestaciones clínicas profundas aun en la transmisión embrionaria por herencia. Debido a este hecho, los síndromes heredados relacionados con la transmisión de mutación genética de oncogenes activados son mucho más raros. Sin embargo, un raro ejemplo es el síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo II, en el cual los heterocigotos que portan un oncogén activado *RET* en el cromosoma 10 están en mayor riesgo de desarrollar dos tumores raros de la cresta neural: feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides.

### PROTOONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES EN LA FISIOLÓGIA NORMAL Y NEOPLASIA

Las proteínas codificadas por protooncogenes y genes supresores de tumor realizan diversas funciones celulares. No es sorprendente que esto incluya proteínas que reconocen y reparan el daño del DNA; proteínas que regulan el ciclo celular; las que median las vías de transducción de la señal del factor de crecimiento y que regulan la muerte celular programada, así como proteínas implicadas en la adhesión celular; proteínas proteolíticas y factores de transcripción. La función de muchos protooncogenes y genes supresores de tumor permanece desconocida en la actualidad. Las mutaciones que confieren ventaja selectiva a los tumores son aquellas que se deben al aumento de la inestabilidad genómica, la eliminación de los controles del ciclo celular, la inactivación de las vías (apoptósicas) de la muerte celular programada, aumen-

to de la señalización del factor de crecimiento, disminución de la adhesión celular y aumento de la proteólisis extracelular. La expresión y funciones de muchos genes se pueden afectar de manera simultánea a través de la desregulación de la transcripción de factores. Con los rápidos avances en las tecnologías secuenciales y las capacidades de alto rendimiento para estudiar los genomas normales y tumorales, se están haciendo esfuerzos intensos para identificar todos los genes supresores de tumor y los protooncogenes en el genoma humano.

Los genes supresores de tumor incluyen las proteínas implicadas en el control del daño del DNA, el control del ciclo celular, la muerte celular programada y la adhesión celular. Los ejemplos incluyen la proteína de retinoblastoma y el inhibidor p16 del ciclo celular que funcionan en la regulación del control G1 del ciclo celular. La pérdida de estos genes ocasiona una progresión no revisada a través del control G1/S. El gen supresor de tumor p53 es un guardián crítico de la integridad genómica y sirve para reconocer el daño del DNA y por consecuencia, inhibir la progresión del ciclo celular e inducir la muerte celular programada. La pérdida del p53 puede ocasionar una replicación celular continua a pesar del daño del DNA, así como el fracaso para activar la muerte celular programada. La importancia fundamental de la función del p53 y de la estabilidad genómica en el proceso oncogénico es subrayada por el hecho de que las mutaciones de p53 son las más comunes en los cánceres humanos y se observan en más de 50% de todos los tumores humanos. El gen supresor de tumor PTEN es una fosfatasa implicada en la regulación de una importante vía de señalización de supervivencia. La pérdida de la función de PTEN ocasiona una señalización de supervivencia no opuesta y el fracaso para activar la muerte celular programada. Las caderinas son proteínas implicadas en la adhesión célula a célula. Su pérdida puede ocasionar reducción en la adhesión celular, desprendimiento celular y metástasis. El cuadro 5-2 presenta una pequeña lista de ejemplos de genes supresores de tumor. Cuando se identifiquen por completo, la lista total de genes supresores de tumor humano será mucho más grande.

Los protooncogenes incluyen proteínas implicadas en varios pasos de la vía señalizadora del factor de crecimiento extracelular desde los receptores de membrana, hasta las intermedias de la membrana a las proteínas, mediando las cascadas de señalización citoplásmica. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) une a una cantidad de ligandos extracelulares y, en cooperación con su homólogo HER2, señala las vías proliferativas y apoptóticas. La sobrereactividad de EGFR o de HER2 puede ocasionar control no regulado del crecimiento y de la señalización apoptótica. El gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1) está mutado o amplificado en casi 50% de todos los glioblastomas, está amplificado en una fracción de cáncer mamario y otros cánceres epiteliales, y es activado en forma mutacional en una fracción de los cánceres de pulmón. El gen HER2 está amplificado en 20% de los cánceres mamaros y confiere un pronóstico más

malo. Ras es un cambio de señalización limitado a la membrana que funciona de manera inmediata en sentido descendente en los receptores de membrana en un punto clave de la rama de la señalización citoplásmica. La activación mutacional de Ras causa señalización citoplásmica sobreactiva y desregulación de las vías proliferativas y apoptóticas. Ras parece ser de importancia crítica en la tumorigénesis porque casi 33% de todos los tumores humanos albergan Ras activado de forma mutacional. Raf es una treonina serina cinasa que funciona en sentido descendente en Ras. De manera similar, la activación mutacional de Raf puede ocasionar una señalización sobrereactiva y desregulación de las vías proliferativas y apoptóticas, y es vista por lo común en muchos tumores. El cuadro 5-1 presenta una lista parcial de oncogenes identificados en neoplasias humanas junto con los tipos de tumor en donde se observan comúnmente y la función celular codificada por sus contrapartes los protooncogenes.

Está claro ahora que la inactivación de un gen supresor de tumor único o la activación de un solo oncogén son insuficientes para el desarrollo de la mayor parte de tipos de tumores humanos. En realidad, el proceso requiere la adquisición secuencial de una cantidad de éxitos durante un periodo que ocasionen cambios fenotípicos celulares secuenciales desde la atipia a la displasia, a la hiperplasia, al cáncer *in situ* y, posteriormente, a cáncer metastásico invasivo. La mayor parte de la evidencia para apoyar esta teoría se ha generado del estudio molecular de cáncer de colon y de lesiones preneoplásicas identificables, incluyendo adenomas y pólipos de colon. En este modelo, el desarrollo progresivo de neoplasia de lesiones invasivas premalignas a malignas a lesiones invasivas se asocia con aumento de la cantidad de anomalías genéticas, incluyendo activación del oncogén e inactivación del gen supresor de tumores. Esta teoría es apoyada adicionalmente por la identificación de anomalías heredadas de varios genes supresores de tumor, todas asociadas con una fuerte tendencia familiar para desarrollar cáncer de colon a edad temprana. Algunas formas de cáncer humano parecen ser más simplistas en su evolución. Una translocación del brazo largo del cromosoma 9 al brazo largo del cromosoma 22 ocasiona la fusión del gen BCR con el gen *c-Abl* y genera la expresión de la oncoproteína BCR-Abl que se observa en la leucemia mielógena crónica (LMC). La expresión de este oncogén en las células hematopoyéticas en modelos animales reproduce la enfermedad. Este problema oncogénico se observa en virtualmente 100% de los casos de esta enfermedad, y el tratamiento que inhibe la actividad de la cinasa de esta oncoproteína ocasiona remisiones en cerca de 100% de los pacientes. De este modo, con el proceso de múltiples pasos implicado en la carcinogénesis de colon, los pasos necesarios para el desarrollo de LMC pueden ser mucho más simples.

La identificación de los genes supresores de tumor y de oncogenes como los que permiten de manera fundamental la tumorigénesis, ha conducido a la hipótesis de que el cáncer puede ser manejado exitosamente con tratamientos que contrarresten la secuela bioquímica de



estas anormalidades moleculares. Esto ha alentado los intentos de desarrollar fármacos terapéuticos que inhiban la función de las oncoproteínas activadas o que restauren la función de las proteínas supresoras de tumor inactivadas.

### HORMONAS, FACTORES DE CRECIMIENTO Y OTROS GENES CELULARES EN LA NEOPLASIA

Aunque los genes alterados de forma estructural, clasificados como oncogenes o genes supresores de tumor son mediadores importantes de neoplasia, la función de los genes no alterados es no ser retirados y tal vez es de igual importancia en la carcinogénesis. Las proteínas señaladoras de todas clases pueden conducir el proceso oncogénico a través de una señalización anormal: anormal en tiempo, duración o intensidad; expresión tisular anormal, o localización anormal del compartimiento subcelular. La regulación del crecimiento en organismos complejos requiere proteínas especializadas para el crecimiento normal, maduración, desarrollo y función de las células y el tejido especializado. La complejidad del organismo humano requiere que estas proteínas se expresen en puntos exactamente coordinados en espacio y tiempo. Un componente esencial de esta regulación es el sistema de hormonas, factores de crecimiento e inhibidores del crecimiento. Estos factores, al unirse a proteínas receptoras específicas en la superficie celular o en el citoplasma, llevan a un grupo complejo de señales que pueden ocasionar una variedad de efectos celulares, incluyendo mitogénesis, inhibición del crecimiento, cambios en la regulación del ciclo celular, apoptosis, diferenciación e inducción de un grupo secundario de genes. Los efectos terminales actuales son dependientes no sólo de un tipo particular de factor y receptor interactuantes, sino también del tipo celular y del entorno en el cual ocurre el acoplamiento de factor y receptor. Este sistema permite interacciones célula a célula, según las cuales un factor secretado por un tejido o célula puede ingresar en el torrente sanguíneo e influenciar otro grupo de células distantes (acción endocrina), o actuar sobre células adyacentes (acción paracrina). También es posible una acción autocrina cuando una célula produce un factor que se une a un receptor sobre, o en la misma célula. La concentración alterada de estos factores de crecimiento, así como la sobreexpresión o mutaciones de los receptores pueden cambiar la conducta de señalización, contribuyendo a un fenotipo maligno. Únicamente un subgrupo de receptores del factor de crecimiento son protooncogenes. Sin embargo, mucho factores de crecimiento adicionales y receptores del factor de crecimiento parecen ser importantes en el crecimiento y progresión tumoral, aunque no clasificados como protooncogenes, porque sirven a causas tumorigénicas sin incurrir en mutaciones o sin sobreexpresión.

Una clase importante de moléculas señaladoras del factor de crecimiento son los receptores de tirosina cinasa (RTK) del factor de crecimiento. Existen varias

familias de receptores de tirosina cinasa, y en modelos experimentales, la mayor parte de ellos son capaces de transformar las células si son activados o sobreexpresados. Aunque todas estas anormalidades no son necesariamente observadas en tumores humanos que se presentan de manera natural, estos datos experimentales destacan el potencial inherente en estas proteínas y la función importante que pueden tener en las células tumorales a pesar de no estar clasificadas como oncogenes. Los miembros de la familia HER de RTK son, por lo general, mutados o amplificados en los tumores humanos y ejemplifican la importante función de RTK en la neoplasia humana. En muchos otros tumores, tal vez tengan una función importante a pesar de tener secuencia y nivel de expresión normales. Los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), receptores del factor de crecimiento de fibroblastos, los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular y los receptores del factor de crecimiento parecidos a insulina son todos familias de RTK que funcionan de manera similar a los RTK de la familia HER. En general, estos receptores no se reportan como mutados o amplificados en tumores humanos. Sin embargo, hay expresión aumentada en muchos tumores, o expresión aberrante en tumores de tipos tisulares que de ordinario no se esperaría que expresaran ese receptor. En sistemas experimentales, cada una de estas familias RTK tiene potencial oncogénico, construyendo un caso circunstancial de que pueden tener funciones importantes en los tumores humanos.

Algunas vías de señalización del factor de crecimiento funcionan para inhibir el crecimiento celular y proporcionan regulación negativa en respuesta a estímulos extracelulares. La desensibilización de las células a tales inhibidores del crecimiento es común en los tumores. Un ejemplo de esto es el factor- $\beta$  transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ). Este factor tiene diversos efectos biológicos. Inhibe de manera potencial la proliferación celular, pero también estimula la producción y sedimentación de la matriz extracelular (MEC) y factores de adhesión. Estas funciones son importantes en la remodelación tisular durante la embriogénesis y reparación de heridas. En algunos tipos de tumor, la respuesta antiproliferativa a TGF- $\beta$  se pierde tempranamente debido a mutaciones en sus componentes de señalización en sentido descendente. Sin embargo, la secreción continua, y a menudo sobresecreción, del factor transformador del crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ) por el tumor y los tejidos estromales ocasiona aumento en la producción de MEC, así como en factores de adhesión y promueve la propiedad invasiva y metastásica de los tumores.

Otra clase importante de receptores son las grandes familias de receptores de hormona nuclear. Incluyen los receptores celulares de una variedad de hormonas, entre ellas estrógeno y progesterona, andrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y retinoides. Las acciones del estrógeno son importantes de manera fundamental en el desarrollo de cáncer mamario. En las mujeres, la ooforectomía temprana ofrece protección sustancial contra el desarrollo de cáncer mamario, y en modelos animales, la

carcinogénesis mamaria está retardada en forma significativa en ausencia de estrógeno. Aproximadamente 50% de todos los cánceres mamarios son dependientes de estrógeno para su proliferación. Aunque estos datos implican de manera clara la vía de señalización de estrógeno en la carcinogénesis de mama, las anomalías específicas del receptor de estrógeno (ER) no se observan en los cánceres mamarios; por lo tanto, ER no califica como proteína supresora de tumor o una oncoproteína. Es posible que, aunque la pérdida de ciertos genes supresores de tumor o la activación de algunos oncogenes ocasionen el desarrollo de cáncer mamario, es esencial la función continua de ER a lo largo de este proceso y sin esta función, no puede proceder. De manera alternativa, es posible que la señalización anormal de ER, quizá debido a cofactores alterados, interferencia, o estado de fosforilación, conduzca a la carcinogénesis de mama. Aunque el mecanismo por medio del cual el estrógeno y su receptor conducen a cánceres mamarios no ha sido determinados, función primordial en esta enfermedad está bien establecido. Además, los tratamientos que trabajan a través de la inhibición de la producción del ligando activo o que inhiben la función del ER son los más efectivos para el cáncer mamario aún por desarrollarse y son muy activos en la prevención y tratamiento del cáncer mamario. De manera similar, el receptor de andrógeno (AR) tiene una función crítica en el desarrollo del cáncer de próstata, aunque se han reportado algunas anomalías mutacionales fortuitas del AB en los cánceres de próstata. Los retinoides tienen la capacidad de causar la diferenciación de algunos tumores en modelos cultivados de tejido. Todavía no se entienden por completo las razones para esto, pero están bien establecidas en por lo menos una entidad de enfermedad específica. La leucemia promielocítica aguda (LPA) se caracteriza por una translocación cromosómica t(15;17) que ocasiona fusión del gen *PML* con el gen del receptor  $\alpha$  del ácido retinoico (*RAR- $\alpha$* ). La proteína de fusión generada bloquea la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas y a la larga conduce al desarrollo de LPA. Esta proteína de fusión no es transformadora por sí misma en modelos experimentales y no se puede clasificar como un oncogen clásico o un gen supresor de tumor, pero está implicado en forma etiológica en la patogénesis de la LPA. Debido a que la proteína de fusión contiene el dominio ligando-unión de la *RAR- $\alpha$* , permanece sensible al ligando y el tratamiento de pacientes con el ligando *all-trans* del ácido retinoico ocasiona diferenciación de las células tumorales y la completa remisión en la mayoría de pacientes con esta enfermedad.

En las células tumorales también pueden estar presentes otras proteínas de membrana funcionales, que no están relacionadas con el crecimiento. El producto del gen *MDR-1* pertenece a la clase de las proteínas de los canales de transporte dependientes del ATP, y se presenta en algunas células epiteliales normales. Quizá la función de tal producto génico sea bombear las moléculas tóxicas al exterior de la célula, pero en algunas células tumorales la sobreexpresión del gen produce bombeo de ciertos quimioterapéuticos y causa resistencia farmaco-

lógica. En algunas situaciones, la expresión del producto se puede inducir con la exposición a largo plazo a la quimioterapéutica.

## PROTEÍNAS DEL ESTROMA, ADHERENTES Y PROTEOLÍTICAS

La preservación de la estructura tisular en microorganismos multicelulares implica el arreglo ordenado de las células dentro de un marco arquitectónico. Este orden de nivel más elevado se requiere para mantener la estructura tisular y la función orgánica, y los mecanismos están colocados para permitir la remodelación durante la embriogénesis o durante la reparación de una herida. Varias familias de proteínas sirven para constituir la matriz extracelular (MEC) a las células incluidas dentro de la MEC, para fijar las células unas con otras y para disolver y restablecer la MEC cuando sea necesario. A menudo, las anomalías de estas proteínas ocurren en las etapas finales de la tumorigénesis, son causantes de la pérdida de la arquitectura, y median el fenotipo invasivo y metastásico de las células tumorales. Las integrinas son una gran familia de proteínas de membrana que se unen a los ligandos MEC, anclan las células a la MEC y activan las vías de señalización intracelular en respuesta a las señales de MEC. Las células tienen la capacidad para expresar cualquiera de un gran repertorio de combinaciones de integrina y la especificidad de la expresión de la misma no está bien entendida. Sin embargo, las células tumorales pueden remodelar sus perfiles de expresión integrina a favor de un fenotipo evasivo o metastásico. Las caderinas son una familia de proteínas de membrana que funcionan en la adhesión epitelial célula a célula. Se observa pérdida de la expresión de caderina E en algunos tumores epiteliales humanos que ocasiona un fenotipo más invasivo. La expresión y actividad de muchas proteasas secretadas y ancladas a la membrana están aumentadas en las células tumorales. Esto incluye a la familia de proteasa metalomatrix y la familia de proteasa serina. El aumento en la actividad de la proteasa produce degradación de MEC, desencadena la cascada de activación del plasminógeno y la activación de los receptores transmembrana a través de la separación y descamación de sus dominios extracelulares. A lo largo de las anomalías en el depósito de MEC, de la expresión de proteínas de adhesión celular y en la actividad de la membrana y proteasas secretadas, las células cancerosas desarrollan un fenotipo invasivo y a la larga metastásico.

## ALTERACIONES EN EL METABOLISMO Y OXIGENACIÓN EN LA NEOPLASIA

Además de las anomalías en la proliferación celular y la supervivencia, señal de transducción, adhesión y migración, las células tumorales tienen cambios en las vías metabólicas para satisfacer sus requerimientos metabólicos en aumento. La presión del oxígeno está reducida en los tejidos tumorales y las señales de hipoxia tumoral

cambian en la expresión del gen para la adaptación al ambiente hipóxico. Las células tumorales secretan factores de crecimiento angiogénico, que señalan la proliferación de estructuras vasculares dentro del tejido tumoral para nutrición y oxigenación. Ha sido de particular interés la identificación de los factores tumorales que señalan la neovascularización patológica, debido a que tales factores podrían ser blancos para el desarrollo de medicamentos terapéuticos y para producir tratamientos que inhiban la angiogénesis tumoral. El factor proangiogénico mejor estudiado es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), un mitógeno para las células endoteliales, que a menudo es secretado por las células tumorales y activa los receptores VEGF en las células endoteliales, ocasionando vascularización *de novo*. Aunque la mayor parte de las células puede no expresar VEGF de ordinario, la transformación maligna con frecuencia ocasiona la inducción de la expresión de VEGF por las células tumorales, ya sea directamente a través de los efectos de los oncogenes o de la pérdida de los genes supresores de tumor, o en forma indirecta debido a hipoxia e inducción de transcripción del gen inducida por hipoxia. Otros factores de crecimiento también tienen efectos proangiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de fibroblasto, PDGF, factor transformador del crecimiento- $\alpha$  y otros.

## CAMBIOS CELULARES EN LA NEOPLASIA

En la neoplasia, los cambios funcional y morfológico acompañan a los cambios molecular y bioquímico a nivel celular y tisular. Estas anomalías son tan diversas, que van desde la normalidad a las células preinvasivas, hasta las células francamente malignas e invasivas. Con el crecimiento anormal y la capacidad invasiva de las células malignas, también se rompe la arquitectura tisular, lo que causa invasión normal en el sitio de origen del tumor y en los sitios de las metástasis distantes. En ambos lugares las células tumorales pueden proliferar de manera anormal, y romper las fronteras tisulares, como la membrana basal en el caso de las neoplasias epiteliales.

Los cambios molecular y celular en las células tumorales son, en un sentido, una alteración de la fisiología normal que beneficia el crecimiento y diseminación tumorales. En las neoplasias hereditarias poco comunes, las modificaciones iniciales pueden estar preprogramadas o adquirirse como consecuencia de las mutaciones desencadenadas por la exposición ambiental, o bien tener lugar de manera aleatoria durante la división celular normal. En un proceso análogo a la evolución, aunque más rápido, acontecen cambios genéticos adicionales favorecedores del crecimiento, invasión y diseminación adicionales. La evasión del sistema inmunitario de defensa del huésped, el fortalecimiento de los potenciales proliferante e invasivo, y la resistencia a la terapéutica, son ejemplos de los cambios tempranos, medios y tardíos en la evolución neoplásica.



## AUTOEVALUACIÓN

4. ¿Qué es un oncógeno?
5. ¿Qué es un gen supresor de tumor?
6. ¿Cuáles son los mecanismos genéticos mediante los cuales pueden activarse los oncogenes o inactivarse los genes supresores de tumor?
7. ¿Cuál es el mecanismo más común de desactivación del oncógeno en los humanos: infección viral y alteración somática?
8. ¿Cuál es la posible explicación molecular de la correlación epidemiológica entre la infección por el papilomavirus humano y el cáncer cervicouterino?
9. ¿Cuál es la base molecular de la mayor parte de las susceptibilidades hereditarias a ciertos carcinomas?
10. Mencione algunos factores que apoyan o inhiben el crecimiento tumoral, aunque no están directamente involucrados en la tumorigénesis.
11. ¿Cuál es la función de las enzimas proteolíticas en la metástasis?
12. Mencione algunos ejemplos de los cambios tempranos, medios y tardíos en el avance de la neoplasia.

## CLASIFICACIÓN DE LA NEOPLASIA

El término neoplasia describe a una gran cantidad de enfermedades humanas con características extremadamente diversas. Por tanto, la clasificación de enfermedades neoplásicas dentro de categorías y subcategorías es de gran valor en el entendimiento, diagnóstico, estudio y desarrollo de tratamientos de dichas enfermedades. La transformación maligna, por definición, se debe a una conducta celular anormal. Las células tumorales que han retenido muchas de sus funciones tisulares especializadas y que son muy similares en apariencia a sus contrapartes celulares, están mal identificadas y diferenciadas. Por el contrario, las células tumorales que han perdido muchas de sus funciones y que tienen poca similitud con sus contrapartes normales están mal identificadas y diferenciadas. Los tumores con escasa diferenciación algunas veces son tan anormales que su célula u órgano de origen no se puede reconocer. Sin embargo, aunque las células tumorales pobremente diferenciadas pueden perder muchas de sus funciones especializadas, sus antecesores celulares a menudo pueden aún ser reconocidos por características más primitivas.

La clasificación más amplia de los tumores se basa en la caracterización más fundamental de los tipos de células basada en sus orígenes embriológicos primitivos. Durante el desarrollo embrionario temprano, se establecen tres linajes celulares: ectodermo, endodermo y mesodermo. Todas las células subsecuentes, incluyendo

los tumores de adultos, se pueden rastrear hasta 1 de estos 3 orígenes celulares. Como tales, los tumores se clasifican ampliamente dentro de las categorías de carcinoma, si se originan en los tejidos ectodérmico o endodérmico, o como sarcomas si lo hacen en los tejidos mesodérmicos. Aun si son completamente irreconocibles por análisis morfológicos, las diferencias fundamentales en la expresión de ciertas proteínas, en especial filamentos intermedios como queratinas y vimentina, identifican el linaje de origen.

Los carcinomas son el tipo más común de cáncer e incluyen todos los cánceres titulares epiteliales comunes como cánceres de pulmón, colon, mama y próstata. Los sarcomas se originan de tipos de células mesenquimatosas, que son, en forma predominante, los tejidos conjuntivos. Las neoplasias malignas de eritrocitos, incluyendo leucemias y linfomas, son técnicamente un subtipo de sarcomas porque son de origen mesenquimatoso. Sin embargo, debido a la naturaleza muy especializada de los tipos de células hematológicas, son por lo general agrupadas juntas y consideradas como la entidad de neoplasias hematológicas, que incluyen leucemias y linfomas. La clasificación adicional de carcinomas y sarcomas se basa en el órgano de origen. En el lactante y el niño en crecimiento, los tejidos mesenquimatosos son muy activos en el crecimiento y remodelación, y son comunes los tumores mesenquimatosos, incluyendo tumores musculares, del cartílago, hueso y sangre. En los adultos, los tejidos mesenquimatosos no son muy activos y los tumores epiteliales son, con mucho, los más comunes, incluyendo tu-

mores del pulmón, mama, próstata y colon. Los desarrollos en el perfil de la expresión del gen de tumores han permitido la clasificación de éstos basada en diseños moleculares característicos, y el trabajo adicional en esta área puede generar una clasificación enteramente nueva de los tumores humanos basada en sus perfiles de expresión génica.

## NEOPLASIA EPITELIAL

Las células epiteliales están en constante recambio; se originan en una capa basal que continuamente produce nuevas células. La capa de células maduras y funcionales realiza las funciones especializadas del tejido u órgano, y al envejecer normalmente se desprenden. Las células epiteliales proliferativas observan límites anatómicos, como la membrana basal subyacente a la capa basal de células en el epitelio. El potencial para dividirse, migrar y diferenciarse está muy controlado. El estímulo para la división puede ser autónomo o exógeno como respuesta a los factores provenientes de células adyacentes o distantes. También pueden presentarse factores y señales inhibidoras y cumplir la función de reguladores negativos para verificar el crecimiento descontrolado. El fenotipo neoplásico de las células epiteliales se puede presentar desde hiperplásico a preinvasivo hasta una neoplasia francamente invasiva y metastásica, como se ilustra en la figura 5-1. Por conveniencia, las neoplasias de origen epitelial se denominan carcinomas. En algunas situacio-

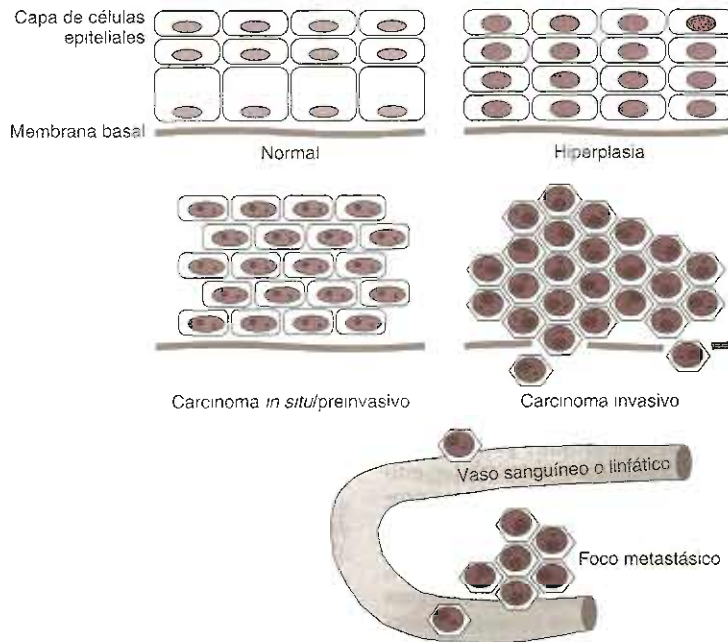


Figura 5-1. Esquema de la transición fenotípica de las células epiteliales desde la hiperplasia hasta el carcinoma invasivo

nes, la hiperplasia puede ser una respuesta fisiológica normal, como acontece en el recubrimiento del útero en respuesta a los estrógenos antes de la fase ovulatoria del ciclo menstrual. También puede constituir un hallazgo patológico y asociado con una predisposición a progresar hasta carcinoma invasivo. En tales casos de hiperplasia, por lo general se presentan trastornos concomitantes de maduración que se pueden reconocer mediante examen microscópico. Estos cambios se denominan displasia, hiperplasia atípica o metaplasia, según el tipo de epitelio en el cual se observen. La proliferación más activa sin capacidad para invadir a través de la membrana basal se denomina carcinoma preinvasivo o carcinoma *in situ*. Técnicamente, estas células carecen de la capacidad para metastatizar, aunque con el tiempo pueden avanzar a carcinoma invasivo. El término de "carcinoma invasivo" significa que se han roto los límites tisulares, en especial la membrana basal. El carcinoma metastásico se presenta hacia los ganglios linfáticos regionales mediante el sistema linfático, y mediante el torrente sanguíneo hacia los órganos y otros tejidos distantes. Sin embargo, este patrón de metástasis no es característica única de las neoplasias epiteliales. En general, éstas tienden a propagarse hacia los ganglios regionales y sitios distantes. Se cree que, con el tiempo, la historia natural de la mayor parte de los tumores sigue este patrón de diseminación. No se comprenden bien los cambios genotípicos y fenotípicos específicos necesarios para lograr esta propagación; en algunos casos pueden compartirse entre tipos tumorales, y en otros casos son únicos para una neoplasia determinada. Ciertas características moleculares se han relacionado con las características clínicas, aunque no se comprende el modo exacto de acción.

Según se resume en el cuadro 5-4, desde un punto de vista fisiopatológico, las células malignas deben adquirir ciertas características estructurales y funcionales. En diferentes tipos tumorales se ha descrito un incremento en la velocidad de crecimiento, logrado mediante varios mecanismos. Se sabe que aumenta la fracción proliferante (el porcentaje de células en fase S, o de síntesis activa del DNA), y todavía más en los tumores agresivos, histológica y clínicamente. Se han observado cambios en la maquinaria fina del ciclo celular, entre los cuales se incluyen concentraciones anormales de ciclinas y otras proteínas reguladoras de las cinasas dependientes de ciclinas, causantes del ingreso celular a la fase S. También se ha observado que las alteraciones en las proteínas intermediarias de la señalización acoplan un factor externo de crecimiento y estímulos hormonales para la proliferación. En las células tumorales puede aumentarse la capacidad de las células para migrar y pasar a través de las barreras de las matrices celular y extracelular; esto mediante la activación de las cascadas enzimáticas proteolíticas desde el interior de la célula tumoral o mediante la acción de células de estroma dirigidas para que procedan de esta manera debido a los factores producidos por las células tumorales cercanas. Las células malignas pueden inducir, a través de mecanismos similares, la formación de una microvasculatura básica para apoyar el crecimiento continuo de una colonia tumoral. Otras fun-

**Cuadro 5-4. Cambios fenotípicos en la evolución de neoplasias**

1. Inestabilidad genómica	Reparación del DNA alterado
	Control de verificación de ciclo celular aberrante
2. Proliferación aumentada	Crecimiento autónomo
	Anormalidades en el control del ciclo celular
	Respuesta exagerada a estímulos hormonales o del factor del crecimiento
	Falta de respuesta a inhibidores del crecimiento o a la inhibición por contacto celular
3. Evasión del sistema inmunitario	Modulación y enmascaramiento del antígeno
	Elaboración de moléculas antagonistas de la respuesta inmunitaria
4. Invasiones tisular y de estroma	Adhesión a la matriz extracelular
	Secreción de enzimas proteolíticas
	Reclutamiento de células de estroma para producir enzimas proteolíticas
	Pérdida de cohesión celular
5. Capacidad para entrar y salir de vasos linfáticos y torrente circulatorio	Incremento de movilidad celular
	Reconocimiento de secuencias proteínicas endoteliales
	Modificaciones citoesqueléticas
6. Establecimiento de focos metastásicos	Adhesión y adherencia celulares
	Tropismo específico de tejido
7. Capacidad para reclutar vascularización y así apoyar el crecimiento del tumor primario o metastásico	
8. Resistencia farmacológica	Modificación del metabolismo farmacológico e inactivación farmacológica
	Incremento de la síntesis de enzimas blanco
	Aumento del bombeo farmacológico
	Aumento de la reparación del daño al DNA

ciones, necesarias para romper las defensas inmunitarias y sobrevivir a la destrucción por los fármacos antitumorales, pueden estar mediadas por el programa genético ya existente de manera latente en las células tumorales. Los ejemplos incluyen la modulación de antígenos, así como alteraciones en el metabolismo farmacológico o en las vías metabólicas a las cuales están destinados ciertos fármacos.

Como se indicó antes, hay evidencia de que los cambios fenotípicos leves originados en alteraciones genéticas específicas explican el avance desde la hiperplasia hasta la neoplasia metastásica. Además, existe una interrelación entre estos cambios genéticos y el programa inherente de expresión génica en un tipo determinado de epitelio. Otras funciones sumamente reguladas de las células epiteliales incluyen transportes activo o pasi-

vo de iones o moléculas, así como la síntesis y secreción de proteínas específicas. Estas funciones también se pueden perder, alterar o incluso fortalecer en tipos específicos de tumores y, de manera similar, crear entidades fisiopatológicas y clínicas específicas. Se enfatizan dos neoplasias epiteliales. El cáncer de colon es ejemplo de una neoplasia epitelial para la cual se han estudiado bien las lesiones precursoras, ya que éstas se pueden buscar y, en su caso, obtener biopsias mediante colonoscopia. El tejido epitelial de la mama puede responder a las hormonas esteroides y a los factores del crecimiento, los cuales pueden participar en el desarrollo y comportamiento del cáncer mamario.



## AUTOEVALUACIÓN

13. ¿Qué factores determinan el potencial maligno de los tumores epiteliales contra con los mesenquimatosos?
14. ¿Qué término se aplica a las neoplasias de origen epitelial?
15. ¿Cuáles son las características del fenotipo neoplásico en las células epiteliales?

## 1. CARCINOMA DEL COLON

El modelo de las alteraciones genéticas escalonadas en el cáncer se ilustra mejor con las observaciones realizadas en las lesiones colónicas que representan las diferentes etapas de la evolución hacia la neoplasia. En los adenomas en etapa temprana se presentan con frecuencia ciertas alteraciones genéticas, en tanto que otras tienden a presentarse más sólo después del desarrollo del carcinoma invasivo. Estos cambios coinciden con el concepto de que los cambios fenotípicos seriados deben ocurrir en una célula para que muestre completas sus propiedades malignas (invasión y metástasis; cuadro 5-4). Dos líneas principales de evidencia apoyan el modelo de las alteraciones genéticas escalonadas en el cáncer del colon:

1. En la actualidad se sabe que los pocos síndromes familiares asociados con la predisposición al cáncer de colon a edad temprana son consecuencia de mutaciones en la línea germinal. La poliposis adenomatosa familiar es el resultado de una mutación en el gen *APC*, el cual codifica las proteínas de adhesión celular que se han implicado en el control de  $\beta$  catenina, un potente activador de la transcripción. En los tumores que se desarrollan congruentemente se ha perdido el alelo restante. De igual manera, el cáncer colorrectal no poliposo hereditario se acompaña con mutaciones de la línea germinal en los genes de reparación del DNA como el *hMSH2* y *hMLH1*. Estos genes también se pueden afectar en cáncer esporádico.

2. La segunda línea de evidencia para una base genética en el cáncer del colon está constituida por los efectos carcinógenos de los factores que se relacionan con aumento del riesgo para desarrollar esta alteración. Sustancias derivadas de la flora bacteriana colónica, de alimentos ingeridos o de metabolitos endógenos, como los fecapentaenos, 3-cetosteroides y los benzo [ $\alpha$ ] pirenos son mutagénicos. Mediante dietas bajas en grasas y abundantes en fibra es posible disminuir las concentraciones de estas sustancias, y algunos estudios epidemiológicos confirman que tales dietas disminuyen el riesgo de cáncer de colon. Además, ya que el riesgo de cáncer esporádico del colon en personas mayores aumenta ligeramente en presencia de un antecedente familiar positivo, pueden existir otras alteraciones genéticas hereditarias que interactúan con los factores ambientales para producir cáncer de colon. Es posible que para el desarrollo de un cáncer invasivo no sea necesaria una secuencia exacta en los cambios genéticos, ya que cada vez se tiene más evidencia de que algunas lesiones genéticas tienden a desarrollarse más tempranamente, y otras se pueden desarrollar en forma tardía en la evolución natural de la enfermedad. En la actualidad no pueden explicarse todos los cambios fenotípicos mediante una anomalía genética conocida; ni todas las modificaciones genéticas identificadas tienen un resultado fenotípico conocido. Sin embargo, está bien establecida la naturaleza escalonada de las anomalías genotípicas y fenotípicas.

El defecto molecular más temprano en la patogénesis del cáncer de colon es la adquisición de mutaciones somáticas en el gen *APC* en la mucosa colónica normal. Este defecto causa regulación anormal de la  $\beta$  catenina, que ocasiona proliferación celular anormal y los pasos iniciales en la formación tumoral. Los defectos subsiguientes en la vía de señalización TGF- $\beta$  inactivan esta importante vía inhibitoria de crecimiento y llevan a una proliferación adicional de mucosa del tumor y al desarrollo de pequeños adenomas. La activación mutacional del gen *K-ras* ocasiona la activación constitutiva de una importante vía proliferativa de señalización, común en estas etapas, y aumenta en forma adicional el potencial proliferativo de las células tumorales adenomatosas. La eliminación o pérdida de la expresión del gen *DDC* es común en la evolución a cánceres invasivos de colon. La proteína *DCC* es una proteína transmembrana de la superfamilia de inmunoglobulina y puede ser un receptor para ciertas moléculas extracelulares que guían el crecimiento celular, la apoptosis, o ambas. La inactivación mutacional de *p53* es también un paso que se observa comúnmente en el desarrollo de cáncer de colon invasivo, observado en los adenomas tardíos y en los cánceres invasivos tempranos, y ocasiona pérdida de un importante control del ciclo celular e incapacidad para activar las vías apoptóticas dependientes de *p53*. Actualmente se encuentra en investigación la identificación de las anomalías genéticas en la evolución de cáncer de colon a enfermedad metastásica.

Paralelo a estas anomalías secuenciales en la regulación de la proliferación celular, los cánceres de colon también adquieren defectos en los mecanismos que protegen la estabilidad genómica. Esto por lo general implica mutaciones en los genes de reparación incompatibles o en los que previenen la inestabilidad cromosómica. Los genes de reparación incompatibles son una familia de genes que están implicados en la corrección del DNA durante la replicación e incluyen a *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* y *PMS2*. Las mutaciones genéticas en estos genes causan el síndrome de cáncer colorrectal sin pólipos hereditario. Los cánceres de colon no hereditarios desarrollan inestabilidad genómica a través de defectos en los genes de la inestabilidad cromosómica (INC). Los defectos en estos genes ocasionan la pérdida o ganancia de grandes segmentos o de cromosomas enteros durante la replicación, ocasionando aneuploidia.

La adquisición escalonada de anomalías genéticas descrita con anterioridad se asocia con alteraciones en la conducta fenotípica de la mucosa colónica. El cambio más temprano en la evolución hacia el cáncer de colon es un incremento en la cantidad de células (hiperplasia) en la superficie epitelial (luminal). Esto genera un adenoma, caracterizado por células glandulares de mayor tamaño y número, pero sin invasión a las estructuras circundantes (figura 5-2). Presuntamente, estos cambios se deben al fortalecimiento de la proliferación y a la pérdida del control sobre el ciclo celular, los cuales tienen lugar antes de la adquisición de la capacidad para invadir la matriz extracelular. Se pueden presentar cambios displásicos adicionales como pérdida de producción de mucina y alteración

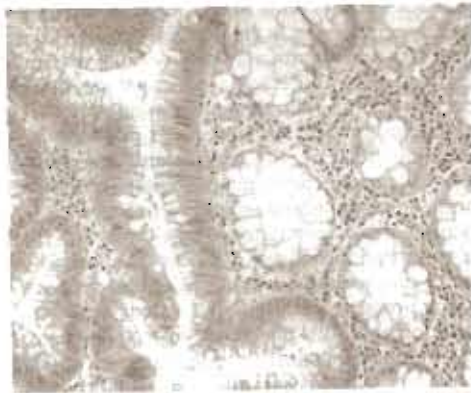


Figura 5-2. Borde de un pólipo adenomatoso que muestra el cambio adenomatoso (izquierda) comparado con glándulas mucosas normales (derecha). El cambio adenomatoso se caracteriza por aumento del tamaño y la estratificación de núcleos y pérdida de mucina citoplásmica. Obsérvese el acomodo de los núcleos del adenoma de manera perpendicular a la membrana basal (polaridad). (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3a. ed Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados © 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

de la polaridad celular en grados variables. Algunos adenomas pueden progresar a carcinoma *in situ* y, finalmente, a carcinoma invasivo. Una característica temprana relacionada con la pérdida de la arquitectura, incluso antes de que ocurra la invasión, es el desarrollo de nuevos vasos frágiles o la destrucción de los vasos existentes que puede causar sangrado microscópico. Esto puede verificarse clínicamente como sangre oculta en las heces, determinación utilizada para la detección y diagnóstico temprano de los cánceres colónicos preinvasivo e invasivo. Se desconoce si en todos los cánceres colónicos invasivos transcurre la etapa hiperplásica o preinvasiva, y si esta información está disponible para las neoplasias epiteliales en general.

En las etapas preinvasiva e invasiva también se manifiestan cambios funcionales adicionales en la célula y tejido circundante. Una vez que las células malignas invasivas penetran la membrana basal puede lograrse el acceso a los linfáticos regionales y tener lugar la diseminación a los ganglios linfáticos pericólicos regionales. El ingreso de las células al torrente sanguíneo puede originar la diseminación distante en un patrón que refleja el drenaje venoso. Por tanto, es frecuente la diseminación hematogena al hígado, pulmón y hueso a partir de los tumores de colon primarios. Además de las consideraciones anatómicas, puede existir un tropismo específico de las células malignas, mediado por proteínas de la superficie, que hacen que las células se alojen de preferencia en ciertos órganos o sitios.

El epitelio del colon se especializa en secretar proteínas mucosas y en absorber agua y electrolitos (capítulo 13). Las funciones especializadas adicionales son la conservación de una vigorosa barrera luminal, diferencias intracelulares de carga y capacidad para excluir toxinas. Algunas de estas funciones se conservan durante el avance a la neoplasia y pueden contribuir a un fenotipo específico de la célula maligna. Un ejemplo es la expresión de una proteína de membrana transportadora, MDR-1, presente en algunos tipos de epitelio, incluyendo el colon. Se sabe que la MDR-1 produce el bombeo de varios compuestos al exterior celular, presuntamente como un mecanismo protector para excluir las toxinas. En el cáncer de colon avanzado, esta proteína puede contribuir a la resistencia relativa de éste y otros tipos de tumores a diversos quimioterapéuticos transportados por la MDR-1. En algunos casos la activación de un gen latente codificante del antígeno carcinoembrionario (ACE) puede resultar en concentraciones medibles de la proteína ACE en el suero de pacientes con cáncer de colon localizado o metastásico, así como en otros adenocarcinomas.



#### AUTOEVALUACIÓN

16. ¿Cuáles son las dos líneas principales de evidencia en favor del modelo de las alteraciones genéticas escalonadas en el cáncer de colon?

17. ¿Cuál es la explicación de la aparición frecuente de sangre oculta en las heces en pacientes con carcinoma de colon cuando éste está en una etapa inicial?
18. ¿Cuáles son los dos genes cuyos productos contribuyen al fenotipo clásico de los carcinomas de colon?

## 2. CARCINOMA MAMARIO

La mama femenina es una glándula especializada que se desarrolla después de la pubertad, a partir de los conductos rudimentarios que se originan en los pezones. Las células acinares y los conductos terminales que las rodean son la unidad lobulillar en la cual se originan la mayor parte de los carcinomas mamarios. El tejido mamario también responde a los ciclos menstruales de estrógeno y progesterona, pero las células epiteliales y las estromáticas también están bajo el control de diversos factores del crecimiento, entre los cuales se incluyen el factor del crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1) y el TGF- $\alpha$ . La hipertrofia de las células epiteliales mamarias como respuesta a la oleada estrógena preovulatoria e hiperplasia durante el embarazo son ejemplos de respuestas fisiológicas. Las etapas tempranas del crecimiento desordenado como consecuencia de la pérdida del control del ciclo celular, o anomalías en la respuesta hormonal o al factor del crecimiento, pueden provocar cambios proliferativos benignos como la adenosis o la metaplasia apocrina. Por sí mismos, estos cambios no necesariamente se vinculan con aumento en el riesgo del desarrollo subsiguiente de cáncer mamario. Sin embargo, la hiperplasia epitelial mamaria, en ausencia de embarazo, se acompaña de incremento en el riesgo de carcinoma, en especial en presencia de atipia celular.

Los factores asociados con mayor riesgo de cáncer mamario pueden proporcionar indicios de las fuerzas conductoras tempranas. La utilización prolongada de grandes dosis de estrógeno exógeno es un factor de riesgo que involucra la vía de señalización del estrógeno. En contraste, la exposición reducida a estrógeno protege contra el desarrollo de cáncer mamario. Esto se ha demostrado en estudios con modelos animales ovariectomizados de carcinogénesis mamaria y se confirma por estudios clínicos que demuestran que las mujeres a las que se les ha practicado una ooforectomía siendo muy jóvenes tienen reducción significativa durante toda su vida del riesgo de desarrollo de cáncer mamario. El éxito clínico de los tratamientos con antiestrógeno provee la prueba del principio de la función esencial del estrógeno en la señalización en la patogénesis del cáncer mamario. Los medicamentos que inhiben la producción de estrógeno o la capacidad del estrógeno para activar el ER son muy efectivos en el tratamiento de pacientes con cáncer mamario temprano o avanzado, son activos para detener la evolución de la enfermedad en pacientes con cánceres preinvasivos mamarios, y también son activos en la prevención primaria del cáncer mamario. Sin embargo, aun-

que el papel central del señalamiento de estrógeno en la patogénesis del cáncer mamario está ahora bien establecido, la evidencia hasta ahora no implica, en forma etiológica, anomalías genéticas del ER o sus blancos descendentes en el desarrollo del cáncer mamario. Parece que el señalador receptor de estrógeno es una vía fisiológica que está presente en las células epiteliales de la mama, cuya continua actividad de señalización es favorable a, o quizá aún necesaria, para el proceso oncogénico. Sin embargo, la vía de señalización de estrógeno está intacta en tan sólo 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer mamario; el 50% remanente parece no tener expresión de ER o actividad de la vía de señalización de estrógeno. Esto ha llevado a algunos investigadores a creer que el cáncer mamario con ER negativo es una enfermedad diferente con una fisiopatología alternativa. Lo más probable es que haya pasos moleculares tempranos comunes en el desarrollo de cánceres mamarios ER negativos y ER positivos; sin embargo, en un paso temprano o intermedio, estas vías se bifurcan y ocasionan desarrollo de cánceres mamarios con fenotipos distintivamente diferentes.

Todavía no se definen las vías de señalización específicas que son activadas de manera patológica o mutacional en la evolución de las células epiteliales de la mama para cáncer preinvasivo e invasivo. Sin embargo, los receptores del factor de crecimiento tirosina cinasa de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) son los mejores candidatos. La amplificación del gen *HER2* y la sobreexpresión de la proteína *HER2* son comunes en los cánceres preinvasivos e invasivos mamarios. La sobreexpresión del gen *HER1*, también llamado el EGFR, también se observa con menor frecuencia. La proteína *HER3* también está sobreexpresada de manera similar en la mayor parte de los cánceres mamarios. Los anticuerpos que se enfocan en el receptor *HER2* tienen activado en el tratamiento del cáncer mamario, confirmando además la función de esta vía de señalización del receptor. Los receptores de la familia HER activan varias vías de señalización en sentido descendente, incluyendo las vías proliferativas, apoptóticas y metabólicas. También se observan con mucha frecuencia las mutaciones inactivantes de *p53* y se asocian con un peor pronóstico.

La pérdida de la estabilidad genómica también es un problema común en la patogénesis de los cánceres mamarios. Se identificó en los síndromes de cáncer ovárico y cáncer hereditario el grupo de genes implicados en el mecanismo de reparación del DNA asociado con cánceres mamarios. Cinco a 10% de estos cánceres parecen estar asociados con una predisposición heredada y vinculados a una predisposición de cáncer ovárico. Estudios de ligamiento realizados en familias han permitido la localización cromosómica de genes putativos de susceptibilidad al cáncer mamario. Este proceso se denomina análisis de ligamiento, mediante el cual puede demostrarse que la característica para desarrollar cáncer mamario se puede identificar con ciertos marcadores de localización cromosómica conocida. Se han identificado dos genes, *BRCA1* y *BRCA2*, y se les ha dado seguimien-



to mediante la clonación posicional, término que describe diversas estrategias para localizar de manera precisa un gen en una porción grande del genoma, sin conocer la función de tal gen, pero con la presunción de que las mutaciones en él podrían presentarse en personas susceptibles (p. ej., mujeres con cáncer mamario en familias que padecen de cáncer). Al parecer, las mutaciones hereditarias en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen hasta 80% de las probabilidades de desarrollar cáncer mamario en el transcurso de la vida. Las mutaciones en el *BCRA1* también se asocian con una predisposición al cáncer ovárico, en tanto que las mutaciones en el *BCRA2* también originan cáncer mamario en los varones portadores. Quizá ambos genes funcionen como genes supresores de tumor, ya que los tumores mamaros contienen ambas anomalías, la heredada en un alelo y una pérdida somática en el alelo restante. Mientras los casos esporádicos (no familiares) de cáncer mamario rara vez contienen mutaciones en el *BRCA1*, pueden tener expresión reducida de *BRCA1* o es posible que existan otras anomalías en las proteínas que interactúan con *BRCA1* para realizar lo que parece una función reparadora del DNA implicando rupturas en las hélices dobles del DNA. Probablemente se identificarán otras anomalías genéticas hereditarias que confieran mayor riesgo de cáncer mamario. En términos generales, será más difícil identificar las que sólo tienen poca penetrancia (es decir, que sólo confieren un ligero incremento en el riesgo de cáncer mamario). La utilidad clínica de las pruebas genéticas en el riesgo de cáncer mamario sin definirse, hasta obtener información respecto a las intervenciones y desenlaces que se logran después de tales pruebas.

El esquema de la figura 5-1 aplica a los cambios evolutivos hacia el carcinoma mamario invasivo, y esta variedad completa se puede observar en pacientes a quienes se les practica una biopsia para evaluar masas mamaras o anomalías mamográficas. El carcinoma *in situ* de la mama es una lesión preinvasiva en la cual se observan aumento de la proliferación y morfología celular maligna, pero sin que pueda demostrarse la invasión de la membrana basal; por tanto, en esta etapa no es posible la metástasis a ganglios linfáticos o distantes, presuntamente por no haberse adquirido todavía el fenotipo invasivo. En esta etapa se pueden observar ciertas anomalías moleculares, como la sobreexpresión del oncogén *HER2/neu* y las mutaciones del gen supresor de tumor *p53*, aunque no se comprenden bien los mecanismos mediante los cuales operan.

La fisiopatología del cáncer mamario ilustra cómo las células del estroma pueden reclutarse para propagar el crecimiento e invasión tumorales. Algunas ocasiones, en los tumores mamaros se observa una densa reacción de fibroblastos y de matriz extracelular (respuesta desmoplásica). Entre los factores solubles sospechosos de mediar esta respuesta se incluyen el  $TGF\alpha$  y el PDGF; se sabe que ambos son secretados por las células mamaras tumorales o células de estroma en las cercanías en respuesta a células tumorales. La respuesta desmoplásica puede constituir un mecanismo para detener el tumor o, por el contrario, facilitar el crecimiento y migración ce-

lular. La producción de la metaloproteasa estromolisina 3 por células del estroma se desencadena mediante factores solubles no caracterizados producidos por las células mamaras tumorales. La estromolisina 3 puede ser fundamental para permitir que las células tumorales penetren la membrana basal o los vasos sanguíneos y linfáticos. Las células tumorales o estromáticas también pueden producir factores angiogénicos, como el factor de crecimiento del fibroblasto, y promover la formación de la nueva microvasculatura necesaria para dar apoyo a la colonia tumoral en crecimiento, tanto en la mama como en el sitio de la metástasis.

El cáncer mamario es casi siempre debido a la transformación maligna de las células epiteliales secretoras. Sin embargo, se reconocen dos subtipos distintos. Los cánceres originados en los conductos colectores se llaman carcinomas ductales, en tanto que los que lo hacen de los lóbulos terminales se llaman carcinomas lobulares. Los carcinomas ductales comprenden la mayor parte de los cánceres mamaros y los lobulares representan una minoría. Tanto los cánceres *in situ* como los invasivos están dentro de estas dos clasificaciones comunes. Los cánceres ductales y lobulares tienen características morfológicas distintas, así como características moleculares específicas para cada subtipo. Por ejemplo, los carcinomas lobulares tienen una pérdida de la proteína de adhesión celular E-caderina y, de manera típica, crecen en un patrón más difuso con menos formación de tumores sólidos densos. Por consecuencia, los carcinomas lobulares son a menudo más difíciles de detectar radióficamente en sus tumores primarios y aún en sitios metastásicos. Los cánceres lobulares también tienen anomalías menos frecuentes de la proteína supresora de tumor *p53* y rara vez tienen amplificación del gen *HER2*.

Los cambios evolutivos y la conducta en la morfología celular epitelial se observan en lesiones que a menudo preceden al desarrollo de cáncer invasivo mamario. Tanto la hiperplasia ductal como la lobular atípicas son anomalías del epitelio mamario, y su presencia confiere un aumento de riesgo del desarrollo subsecuente de cáncer mamario. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) y el carcinoma lobular *in situ* (CLIS) son carcinomas no invasivos que están fuertemente asociados con el desarrollo concurrente o subsecuente de cáncer invasivo mamario. Aunque estos cambios celulares en evolución están bien descritos en la progresión a cáncer mamario, no está claro que sean pasos secuenciales que necesita una población clonal de células para experimentar la evolución a cáncer invasivo mamario. De manera alternativa, éstas pueden ser varias manifestaciones de un defecto de campo en el epitelio mamario, que ocasiona que las células evolucionen junto con cualquier vía oncogénica paralela. Por ejemplo, el riesgo conferido por CDIS no es sólo de un cáncer ductal invasivo subsecuente, sino de un cáncer lobular invasivo, y lo mismo es real para CLIS. Además, aunque cerca de 50% de las lesiones por CDIS tienen amplificación y sobreexpresión de *HER2*, tan sólo 20% de los cánceres invasivos muestra esta anomalía molecular oncogénica. Permanece la posibilidad de que el cáncer invasivo y el cáncer *in situ* se originen en una vía

oncogénica común, que finalmente se bifurca en puntos finales separados *in situ* o invasivos.

El sello característico del cáncer invasivo mamario es la capacidad de las células tumorales para pasar la membrana basal, invadir el estroma y tener acceso a las estructuras linfáticas y vasculares. La diseminación de las células tumorales después de pasar la membrana basal hacia los nódulos linfáticos regionales y hacia los órganos distantes se debe a problemas moleculares que no se han descrito bien todavía. Tal vez las proteínas de la superficie celular están implicadas en la adhesión y degradación de la MEC. La conducta fenotípica del cáncer mamario varía mucho entre las pacientes, indicando la naturaleza diversa de esta enfermedad. Algunos cánceres mamaros metastatizan de forma muy rápida, en tanto que otros lo hacen muy rara vez. Algunos cánceres mamaros metastatizan de preferencia a hueso, mientras que otros prefieren el hígado o el pulmón como sitios metastásicos y otros; sin embargo, prefieren el cerebro. Las características moleculares específicas deben subyacer los diversos fenotipos de cáncer mamario, y ciertamente, este cáncer es quizá una compilación de muchos subgrupos diferentes de enfermedad.

El desarrollo de técnicas para determinar en forma simultánea la expresión de 10 000 o más genes está revolucionando la forma en que se clasifican los cánceres. Están en progreso varias iniciativas, que quizá reclasificarán al cáncer mamario entre los subgrupos de enfermedad con pronóstico específico e implicaciones terapéuticas. El análisis temprano de la expresión genética de muchos pacientes ha identificado distintos grupos de subgrupos etiquetados como un grupo basal parecido a epitelial, un grupo luminal parecido a epitelial, un grupo que sobreexpresa a *HER2* y un grupo normal parecido al mamario. El grupo basal se caracteriza por expresión baja o ausencia de expresión de ER y otros factores de transcripción, expresión elevada de algunas queratinas, laminina y algunas integrinas. El grupo luminal se caracteriza por la expresión de un conjunto de factores de transcripción que incluyen ER y ha sido definido en forma adicional dentro de los subgrupos luminal A, B y C. El grupo que sobreexpresa *HER2* se caracteriza por la elevada expresión de varios genes en la amplificación (amplicon) *HER2*. El grupo normal parecido al mamario se caracteriza por la expresión elevada de genes que están expresados por lo común en el tejido adiposo y otras células no epiteliales. Estas características moleculares tienen importancia biológica porque están asociadas con distintos resultados de supervivencia. Los futuros estudios de perfilación molecular pueden redefinir esta clasificación preliminar y aun clasificar a los cánceres mamaros basados en los perfiles quimiosensibles.

#### NEOPLASIA MESENQUIMATOSA, NEUROENDOCRINA Y DE CÉLULAS GERMINALES

Las neoplasias mesenquimatosas, neuroendocrinas y de célula germinal son causantes de una gran proporción

de tumores de la niñez y de los adultos jóvenes, aparentemente debido a que estas células se están dividiendo de manera activa y están más sujetas a problemas mutacionales. El cuadro 5-5 contiene una lista representativa de tumores mesenquimatosos, neuroendocrinos y de células germinales, y de los grupos de células embrionarias de las cuales se originan. Debido a la migración e involución extensas de las capas celulares embrionarias durante el desarrollo temprano, estos tipos de tumores pueden no evolucionar en sitios anatómicos específicos. Los tumores neuroendocrinos se derivan de células que migran a través del cuerpo y han desarrollado capacidades enzimáticas específicas y acumulación de proteínas citoplásmicas que sirven a una función secretora. Como tales, se identifican con frecuencia por ciertos marcadores enzimáticos, en particular, esterasa no específica. Aunque originalmente se pensaba que procedían de una cresta neural, no todos los tumores neuroendocrinos pueden rastrearse hasta la cresta neural. Ciertamente, los tumores de esta clasificación pueden no tener un principio embriológico común. Sin embargo, esta clasificación tumoral se ha mantenido por sus funciones secretoras especializadas únicas. Los tumores neuroendocrinos pueden secretar péptidos biológicamente activos y producir síndromes clínicos específicos debido a sus actividades secretoras. Los tumores de células germinales pueden originarse dentro de los testículos o en sitios extragónadales a través de los cuales las células germinales migran durante el desarrollo. Las células mesenquimatosas, debido a su función, están distribuidas a través del cuerpo, y los tumores mesenquimatosos se pueden originar en cualquier sitio anatómico.

#### 1. TUMORES CARCINOIDES

Los tumores carcinoides son un tipo de tumor neuroendocrino. Se originan del tejido de cresta neural y, más específicamente, de las células enterocromafines cuyo sitio final de alojamiento después de la migración embrionaria yace a lo largo de la capa submucosa del intestino y de los bronquios pulmonares. Como reflejo de este origen embrionario, las células carcinoides expresan las enzimas necesarias para producir aminas bioactivas como la 5-hidroxitriptamina y otros metabolitos vasoactivos de la serotonina, así como diversas hormonas peptídicas pequeñas. También es frecuente observar los gránulos citoplásmicos típicos de las células neuroendocrinas. Estas características pueden compartirlas también otros tumores originados en la cresta neural. A diferencia de las neoplasias epiteliales, los cambios morfológicos observados con el microscopio óptico no permiten establecer la diferencia entre las células malignas y benignas. La distribución anatómica de los tumores carcinoides primarios coincide con los patrones del desarrollo embrionario que se muestran en el cuadro 5-6. Los tumores carcinoides y otras neoplasias mesenquimatosas tienen patrones similares de invasión tisular seguida por diseminación local y distante hacia los ganglios linfáticos regionales y órganos lejanos. Las características del aumento en la mitosis (un

Cuadro 5-5. Neoplasias de células mesenquimatosas, neuroendocrinas y germinales

Tipo de neoplasia	Derivación embrionaria
Tumor de Wilms	Blastoma metanéfrico
Neuroblastoma	Neuroblastos
Retinoblastoma	
Ganglioneuroma	
Tumores neuroendocrinos	Cresta neural
Carcinoma de células pequeñas	
Sarcoma de Ewing	
Tumor neuroectodérmico primitivo	
Melanoma maligno	
Feocromocitoma	
Carcinoide	
Tumores endocrinos gastrointestinales	
Insulinoma	
Glucagonoma	
Somatostatina	
Gastrinoma	
VIPoma	
GRFoma	
Tumores hipofisarios	
Tumores cerebrales intracraneales	Precusores gliales
Glioblastoma y astrocitoma	
Ependimoma, oligodendroglioma, meduloblastoma	
Tumores de células germinales	Células germinales
Teratoma (benigno)	
Germinoma, disgerminoma	
Testiculares, tumores extragonadales de células germinales	
Seminoma	
Coriocarcinoma	
Carcinoma embrionario	
Tumores del seno endodérmico y del saco vitelino	
Tumores de células germinales ováricas	
Sarcomas	Células mesenquimatosas
Rabdomiosarcoma	Músculo estriado
Leiomioma	Músculo liso
Liposarcoma	Adipocitos
Osteosarcoma	Osteoblastos
Condrosarcoma	Condrocitos
Histiocitoma fibroso maligno	Fibroblastos
Sarcoma sinovial	Células sinoviales
Linfangiosarcoma	Endotelio linfático
Hemangiosarcoma	Endotelio de vasos sanguíneos
Sarcoma de Kaposi	¿Células endoteliales + fibroblastos?
Hepatoblastoma	Células mesenquimatosas + hepatocitos
Mesotelioma	Células mesoteliales
Schwanoma	Vaina nerviosa periférica
Meningioma	Fibroblasto aracnoideal

indicador de la proliferación rápida), pleomorfismo nuclear, invasiones linfática y vascular, y del patrón de crecimiento indiferenciado, se asocian con una mayor tasa de metástasis y pronóstico clínico menos favorable.

Un sitio frecuente de la metástasis carcinóide es el hígado. En este caso, especialmente con el carcinóide del intestino medio, se presenta un grupo de síntomas (síndrome carcinóide) como consecuencia de las sustancias secretadas en la sangre (cuadro 5-7), que reflejan el origen neuroendocrino del carcinóide y la maquinaria la-

tente, misma que puede activarse de manera inapropiada en el estado maligno. Muchos de estos péptidos son vasoactivos y, como resultado de la vasodilatación, pueden producir bochornos intermitentes. Otros síntomas frecuentes incluyen diarrea secretora, zumbidos, y salivación o lagrimeo excesivos. Con la exposición a estas sustancias y sus metabolitos también se puede lesionar el tejido a largo plazo. En los pacientes con síndrome carcinóide también se han informado fibrosis de válvulas cardíacas pulmonar y tricúspide e hiperqueratosis de la

**Cuadro 5-6. Localización de tumores carcinoides según el sitio de origen embrionario**

Intestino anterior	Intestino intermedio	Intestino posterior
Esófago	Yeyuno	Recto
Estómago	Íleon	
Duodeno	Apéndice	
Páncreas	Colon	
Vesícula y vía biliar	Hígado	
Ámpula de Vater	Ovario	
Laringe	Testículo	
Bronquios	Cérvix	
Timo		

piel. Ya que la producción de serotonina también es característica del carcinóide y de otros tumores neuroendocrinos con capacidad para captar y descarboxilar las aminas precursoras, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), un metabolito de la serotonina, es un marcador urinario que se utiliza como auxiliar para el diagnóstico, o vigilancia de pacientes bajo tratamiento.



### AUTOEVALUACIÓN

19. ¿Cuáles son algunas de las hormonas y factores del crecimiento a los cuales responde el tejido mamario?
20. ¿Cuáles son algunos de los factores asociados con el riesgo de cáncer mamario?
21. ¿En qué consiste la contribución de las células del estroma a la propagación del crecimiento del cáncer mamario?
22. ¿Cuáles son los tejidos hacia los que tiende a metastatizar el cáncer mamario y por qué?

**Cuadro 5-7. Péptidos secretados por células carcinoides**

Calcitonina
Gastrina
Glicentina
Glucagón
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
Hormona del crecimiento
Hormona estimulante del melanocito ( $\beta$ -MSH)
Insulina
Motilina
Neuropéptido K
Neurotensina
Péptido intestinal vasoactivo
Polipéptido pancreático
Somatostatina
Sustancia K
Sustancia P

23. ¿Cuáles de los productos generados por los tumores carcinoides refleja su origen embrionario?
24. ¿Cuáles son algunos de los síntomas a corto plazo y las complicaciones a largo plazo frecuentes, precipitados por la liberación de cantidades excesivas de tales productos?

## 2. CÁNCER TESTICULAR

El cáncer testicular se origina sobre todo en los elementos germinales dentro de los testículos. Las células germinales son la población celular que produce los espermatozoides mediante una división meiótica y, por tanto, en teoría pueden retener la capacidad de diferenciarse en cualquier tipo celular. Algunas neoplasias testiculares provienen del tejido remanente en el exterior de los testículos como consecuencia de la migración desde la línea media del epitelio germinal durante la embriogénesis temprana. A esto sigue la formación de la cresta urogenital y, finalmente, la agregación de células de la línea germinal en ovarios y testículos. De acuerdo con lo pronosticado por el patrón de migración, las neoplasias testiculares extragonadales se presentan en el eje de la línea media del cráneo inferior, mediastino y retroperitoneo. La capacidad pluripotencial de la célula germinal, es decir, la capacidad de una célula para originar todo un organismo, se hace más evidente en tumores benignos de células germinales como los teratomas maduros. También pueden existir teratomas malignos, igual que diversas neoplasias derivadas de la capa de células germinales, como los sarcomas y carcinomas derivados del epitelio. Los cánceres testiculares malignos pueden coexistir con teratomas benignos maduros, y este último algunas veces es evidente sólo después de la neoplasia de la neoplasia mediante quimioterapia.

Las proteínas expresadas durante el desarrollo embrionario o trofoblástico como la  $\alpha$  fetoproteína y la gonadotropina coriónica humana, pueden secretarse y medirse en el suero. El carcinoma testicular sigue un patrón linfático y hematógeno de diseminación hacia los ganglios retroperitoneales regionales y hacia órganos distantes como pulmón, hígado, hueso y encéfalo. La exquisita susceptibilidad de los cánceres testiculares, incluso avanzados, a la radiación y quimioterapéutica, se deben a la naturaleza extraña de las células germinales malignas cuando éstas se presentan en un organismo maduro. La naturaleza *sui generis* puede crear una actividad más específica de agresiones citotóxicas y estimular un rechazo inmunitario más vigoroso contra el tumor.



### AUTOEVALUACIÓN

25. ¿Cuáles son los elementos celulares de los testículos por los que se origina el cáncer testicular?
26. ¿Qué marcadores característicos pueden vigilarse en la evolución del tumor testicular?

### 3. SARCOMAS

Los sarcomas consisten en una familia de neoplasias mesenquimatosas cuya apariencia morfológica y distribución anatómica reflejan los elementos mesenquimatosos tempranos de los cuales derivan (cuadro 5-5). Se originan en estructuras compuestas con el tipo de célula mesenquimatosas o en los sitios donde las células remanentes finalmente se detienen en la vía de la migración tisular temprana. En los niños se presentan algunos de los sarcomas con poca madurez que semejan células más primitivas, ya que este grupo celular por lo general se divide más rápido. Los sarcomas incluyen el rhabdomyosarcoma y el osteosarcoma, que son menos frecuentes en los adultos. La apariencia morfológica de los sarcomas no incluye cambios perceptibles en la arquitectura, ya que la polaridad celular y la formación glandular no tienen lugar en las células mesenquimatosas maduras normales como el músculo y cartilago. El grado del tumor lo determinan el pleomorfismo nuclear y la velocidad mitótica; y el grado mayor se relaciona con mayor propensión a la invasión de las estructuras locales y distantes y menor supervivencia. Los sarcomas también tienden a retener la apariencia celular de la célula de origen y el repertorio de proteínas expresadas por ésta. Dentro de los osteosarcomas se puede formar matriz ósea de calcio y fósforo, y en la radiografía observarse la calcificación de estos tumores. La propensión a la invasión tisular directa es menor en los sarcomas que en las neoplasias epiteliales. Sin embargo, la destrucción tisular puede presentarse cuando un sarcoma comprime, pero no invade, el tejido adyacente y forma una pseudocápsula. Los sarcomas presentan diseminación metastásica a los ganglios linfáticos regionales y a los órganos distantes, en especial a los pulmones. Las características histológicas de alto grado y la localización anatómica son factores que influyen en la probabilidad y facilidad para desarrollar metástasis.

En los sarcomas se han detectado varias anomalías genéticas. Las más frecuentes son las mutaciones en el gen supresor de tumores *p53*, aunque estos cambios también se presentan en las neoplasias epiteliales. El gen supresor de tumores *NF1* se identificó originalmente mediante una mutación de la línea germinal de este gen en pacientes con neurofibromatosis tipo 1. Este síndrome hereditario se caracteriza por manchas cutáneas hiperpigmentadas de color café con leche y múltiples neurofibromas benignos (tumores benignos de células de Schwann) bajo la piel y en todo el cuerpo; pueden degenerar en neurofibrosarcomas malignos (schwanoma maligno). Desde entonces, las mutaciones del gen *NF1* se han detectado en sarcomas esporádicos de diferentes tipos. Se sabe que la actividad deficiente o ausente de la proteína NF1 aumenta la actividad de las vías de señalización a cargo de la proteína G. Dado el conjunto complejo de actividades celulares dirigidas por las vías mediadas por la proteína G, no se comprenden bien los mecanismos por los cuales las anomalías de la proteína NF1 contribuyen al fenotipo maligno.



### AUTOEVALUACIÓN

27. ¿Cuáles son las dos clases de localizaciones que originan los sarcomas?
28. ¿Cuáles son las clases de sarcomas más comunes en los niños?
29. ¿Los sarcomas tienen mayor o menor probabilidad de invadir directamente los tejidos, en comparación con las neoplasias epiteliales?
30. ¿Hacia qué sitios metastatizan los sarcomas más a menudo?
31. ¿Cuál es la lesión genética más frecuente en los sarcomas?
32. ¿Cuáles son las características de la neurofibromatosis tipo 1 y en qué consiste la probable base molecular para el desarrollo de la neoplasia en este síndrome?

### NEOPLASIAS HEMÁTICAS

Las neoplasias hemáticas son malignidades de las células derivadas de los precursores hematopoyéticos. Como se muestra en la figura 5-3, la célula madre hematopoyética verdadera puede autorrenovarse y originar a los precursores (unidades formadoras de colonias) que proliferan y se diferencian terminalmente hacia alguno de los linajes. De cada uno de los tipos celulares maduros pueden surgir neoplasias hemáticas diferentes, muchas de las cuales se originan en la médula ósea, circulan en el torrente sanguíneo y pueden infiltrar ciertos órganos y tejidos; otras pueden formar tumores en el tejido linfoide, en particular linfomas originados en los linfoblastos. El linaje de una célula hematopoyética y el grado de diferenciación junto con ese linaje están asociados con la expresión de la superficie celular de proteínas características, muchas de las cuales son receptores y otras que son moléculas de adhesión, proteasas y algunas, de función desconocida. Estos antígenos de grupos de diferenciación (CD; por sus siglas en inglés) se han vuelto herramientas de diagnóstico esenciales en el manejo de neoplasias hemáticas y algunos tipos de neoplasias se definen por patrones de expresión CD característicos.

La ultraestructura y maquinaria celulares de la célula maligna pueden semejar en parte a la de su célula de origen. En estas neoplasias, las características fundamentales son notable aumento de la velocidad de proliferación y detención de la diferenciación. El examen de la interfase del núcleo algunas veces puede revelar anomalías cromosómicas como deleciones (monosomía), duplicaciones (trisomía), o translocaciones equilibradas. Ciertos tipos de neoplasias hemáticas tienden a presentar anomalías cromosómicas estereotípicas. Dada su naturaleza clonal, éstas se evidencian en todas las células malignas. En algunos casos de translocación cromosómica se forma un nuevo gen de fusión, y esto puede producir una pro-

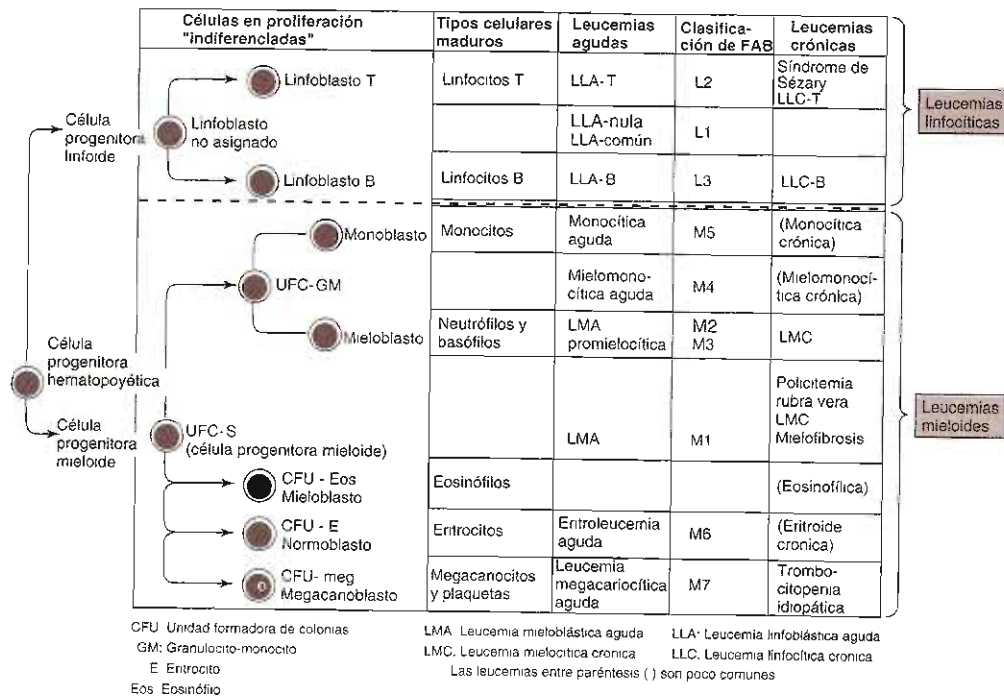


Figura 5-3. Clasificación de leucemias de acuerdo con el tipo y línea celular. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: Concise Pathology, 3a ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados © 1998; por the MacGraw-Hill Companies, Inc; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

teina de fusión, que tenga una función anormal respecto a los productos génicos originales (cuadro 5-8). Por lo general, esta función implica pérdida del control sobre el ciclo celular, transducción anormal de señal o expresión reprogramada del gen como resultado de un factor de transcripción aberrante. A diferencia de las neoplasias hemáticas están vinculados específicamente con algunas translocaciones cromosómicas; por tanto, los estudios de cariotipo son esenciales en el diagnóstico de neoplasias hemáticas. Por otro lado, los tumores sólidos contienen a menudo una multitud de anomalías cromosómicas que no son específicas de la enfermedad o aun reproducibles. Otros cambios genéticos descritos en las neoplasias hemáticas incluyen mutaciones o deleciones de los genes supresores de: *p53*, retinoblastoma (*Rb*) y tumor de Wilms (*WT1*), y las mutaciones activadoras en el oncogén *N-ras*. En la evolución clonal de las leucemias pueden detectarse cambios genéticos adicionales conforme la enfermedad muta hacia una variante más agresiva en la evolución del paciente. Este hallazgo apoya la teoría de que la neoplasia surge de modificaciones genéticas escalonadas, las cuales corresponden a la adquisición secuencial de cambios fenotípicos adicionales que favorecen el crecimiento anormal, la invasión y resistencia a las defensas normales del huésped.

## 1. LINFOMAS

Los linfomas malignos son un grupo diverso de cánceres derivados del sistema inmunitario, ocasionados por la proliferación neoplásica de linfocitos B o T. Estos tumores pueden originarse en cualquier parte del cuerpo, con mayor frecuencia en los ganglios linfáticos, pero en ocasiones en otros órganos en los cuales residen los elementos linfoides.

Hay varios factores se asocian con el desarrollo del linfoma no hodgkin. Éstos incluyen estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida como SIDA, o la inmunosupresión iatrogénica que se utiliza en los trasplantes de órganos. Los virus se asocian con patogénesis de algunos tipos. Por ejemplo, la mayor parte de casos de linfoma de Burkitt que ocurren en África (forma endémica) se relacionan con virus de Epstein-Barr (VEB), en tanto que el linfoma de Burkitt ocurre en zonas templadas en asociación con VEB sólo en 30% de los casos. El virus 1 de leucemia-linfoma de células T humanas (HTLV-1) desempeña una función causal en la génesis de leucemia-linfoma de células T del adulto, en el cual las células malignas contienen el virus integrado. El herpesvirus humano 8 (HHV8) se ha asociado con linfoma de las cavidades corporales, un linfoma de células B poco fre-

Cuadro 5-8. Translocaciones cromosómicas de neoplasias hemáticas

Neoplasia	Translocación cromosómica	Gen de fusión resultante de la translocación	Función de la proteína de fusión
Linfoma folicular	t(14;18)	IgH- <i>bcl-2</i>	Inhibidor de apoptosis
Linfoma de células del manto	t(11;14)	IgH- <i>bcl-1</i>	Ciclina
Linfoma folicular	t(14;19)	IgH- <i>bcl-3</i>	Represor de la transcripción
Linfoma difuso de células grandes	t(3;14)	IgH/K/L- <i>bcl-6</i>	Represor de la transcripción
Linfoma de Burkitt	t(8;14)	IgH- <i>myc</i>	Factor de transcripción
Linfoma folicular anaplásico de células T grandes o de células nulas	t(2;5)	<i>NPM-ALK</i>	Tirosina cinasa
LMC	t(9;22)	<i>bcr-abl</i>	Tirosina cinasa
LMA M3	t(15;17)	<i>PML-RAR</i>	Factor de transcripción
LMA	t(8;21)	<i>AML1</i>	Factor de transcripción
LLA de célula T	t(1;14)	<i>tal-1TCR</i>	Factor de transcripción

IgH = aumentador de cadena pesada de inmunoglobulina; TCR = receptor celular T; RAR = receptor del ácido retinoico.

cuente, que ocurre sobre todo en pacientes con SIDA. La estimulación inmunitaria crónica también puede ser un mecanismo causal en el desarrollo de linfomas. Por ejemplo, la gastritis crónica secundaria a infección por *Helicobacter pylori* puede dar origen a linfomas gástricos del tejido linfoide asociado con la mucosa (TLAM). En la mayoría de los pacientes con enfermedad localizada que reciben antibióticos eficaces contra *H. pylori* puede ocurrir resolución de los linfomas TLAM gástricos.

Un grupo de especialistas en linfomas de colaboración internacional diseñó una nueva clasificación del linfoma para la Organización Mundial de la Salud (cuadro 5-9). El nuevo esquema identifica los linfomas no hodgkin de acuerdo al origen celular, utilizando una combinación de criterios: características clínicas y morfológicas, citogenéticas, inmunoreactividad con anticuerpos monoclonales que reconocen antígenos de células T y B, así como la determinación del genotipo de los arreglos de los receptores de células T y B. La mayor parte de los linfomas no hodgkin se originan de células B y expresan en sus superficies CD20, un marcador de células B. Su origen monoclonal puede inferir con la identificación de una clase específica de cadena ligera que se expresa: los linfomas de células B  $\kappa$  o  $\lambda$  se clasifican además por su expansión maligna de las células del centro germinal, zona del manto o zona marginal de ganglios linfáticos normales.

Los rearrreglos genéticos somáticos ocurren en condiciones normales durante la diferenciación de células B y T. Los genes para las regiones constantes y variables de las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas son discontinuos en el DNA de las células B de línea germinal, pero se combinan con rearrreglos somáticos para producir moléculas de anticuerpos funcionales. El receptor genético de células T es análogo a la molécula de inmunoglobulina, ya que consiste de segmentos discontinuos de este gen que también se somete a rearrreglos somáticos en etapas tempranas del desarrollo de las células T. El

análisis de hibridación de DNA e inmunotransferencia (*Southern blot*) permite identificar una banda de movilidad electroforética que sirve como huella para la población monoclonal de células de linfoma.

La mayor parte de linfomas no-Hodgkin exhiben anomalías del cariotipo. Las translocaciones más frecuentes incluyen t(8;14), t(14;18) y t(11;14) (cuadro 5-8). Cada translocación implica un *locus* genético de cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14q32 con un oncogén. La identificación y clonación de

Cuadro 5-9. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de las neoplasias linfoides

TRASTORNOS DE CÉLULAS PRECURSORAS	
Célula B	Célula T
Linfoma linfoblástico	Linfoma linfoblástico
TRASTORNO DE LAS CÉLULAS MADURAS O PERIFÉRICAS	
Células B	Células T
Folicular	Angioinmunoblástico
Zona marginal	Angiocéntrico (tipo nasal)
Ganglionar	Tipo de enteropatía
TLAM	Anaplásico de células grandes
Esplénico	Leucemia y linfoma de células adultas
Zona del manto	Linfoma de células T periféricas
Células grandes difusas	Micosis fungoide
Primario mediastinal de células B grandes	
Linfoma de Burkitt	

TLAM = tejido linfoide asociado con la mucosa.

los puntos de ruptura han identificado a 8q24 como *c-myc*, 18q21 como *bcl-2* y 11q13 como *bcl-1*. La proximidad de estos oncogenes con el gen de la inmunoglobulina ocasiona pérdida de la regulación e incremento en la expresión de los productos del oncogén.

Los subtipos representativos de linfoma no-Hodgkin incluyen los linfomas de evolución lenta como linfoma folicular, linfomas de la zona marginal y los linfomas agresivos como los linfomas de células del manto, linfomas de células B grandes difusas y linfoma de Burkitt.

Los linfomas foliculares son de baja malignidad y pueden ser insidiosos en su inicio. La translocación t(14;18)(q32;q21) se encuentra en más de 90% de los linfomas foliculares. La mutación es ocasionada por la expresión excesiva de proteínas *bcl-2* por estas células. El *bcl-2* es un oncogén que codifica una proteína de membrana que bloquea la apoptosis cuando se expresa en forma excesiva. La ausencia de translocación *bcl-2* valorada por reacciones en cadena de la polimerasa de alta sensibilidad puede ser un marcador para el estado de remisión completa en pacientes cuyos linfomas portan esta translocación. En pacientes con linfomas foliculares es común la regresión espontánea del tamaño de los ganglios linfáticos. No obstante, esta clase de linfoma no es curable con quimioterapia estándar; mientras que los pacientes con linfoma folicular por lo general tienen una evolución clínica más lenta, en 40 a 50% de los pacientes ocurre transformación a un linfoma más agresivo en 10 años.

Un importante subtipo de linfoma de zona marginal son los tejidos linfoides asociados con la mucosa (TLAM) que se originan en el estómago, pulmones, piel, parótidas, tiroides, mamas y otros sitios extraganglionares, donde, en forma característica se alinean con las células epiteliales. Se ha establecido una estrecha relación entre los linfomas TLAM gástricos y la infección por *Helicobacter pylori*.

Los linfomas de células del manto se presentan en el estudio histopatológico como una población monótona de células linfoides atípicas de tamaño pequeño a mediano con patrones nodulares o difusos que están compuestos por células linfoides pequeñas con bordes nucleares irregulares. El diagnóstico de linfoma de células del manto se basa en los criterios morfológicos, con la confirmación de tinción con anticuerpos monoclonales contra ciclina D1 (*bcl-1*). La translocación t(11;14) observada en la mayor parte de los casos de linfomas de células del manto causa yuxtaposición del gen *PRAD1* en el cromosoma 11 con el gen de la cadena pesada de inmunoglobulinas en el cromosoma 14. Esto ocasiona una expresión excesiva del producto genético de *PRAD1*, ciclina D1. La ciclina D1 se une y activa a las cinasas dependientes de ciclina, con lo cual se cree que se facilita la progresión en el ciclo celular a través de la fase G1 del ciclo celular. Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia entre varones de mayor edad y se presenta con adenopatía y hepatosplenomegalia. Los linfomas de células del manto son significativamente más resistentes al tratamiento con quimioterapia combinada que los linfomas foliculares y también son incurables.

Los linfomas de células grandes difusas son el subtipo más prevalente de los linfomas no-Hodgkin. El 33% de las presentaciones afecta sitios extraganglionares, en particular cabeza y cuello, estómago, piel, hueso, testículos y sistema nervioso. Los linfomas difusos de células grandes comúnmente portan mutaciones o redistribuciones en el gen *BCL6*.

Virtualmente todos los casos de linfoma de Burkitt se asocian con alteraciones del cromosoma 8q24, lo que ocasiona expresión excesiva de *c-myc*, un oncogén que codifica a un regulador transcripcional de la proliferación, diferenciación y apoptosis celulares. Los adultos que se presentan con cargas tumorales altas y aumento en la concentración de lactato deshidrogenasa tienen mal pronóstico. La enfermedad con una gran carga tumoral puede asociarse con síndrome hipermetabólico que se desencadena por el tratamiento, conforme el tumor sufre lisis súbita. Este síndrome puede llevar a hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia potencialmente mortales.

Los linfomas anaplásicos de células grandes se caracterizan por la proliferación de células muy atípicas que expresan el antígeno CD30. Estos tumores por lo general expresan un fenotipo de células T y se asocian con la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35), lo que ocasiona en la proteína de fusión de la nucleofosmia con la cinasa del linfoma anaplásico (NPM-ALK). La activación del receptor de tirosina cinasa ALK produce una señal mitógena no regulada.

Otro tipo de linfoma de células T es la leucemia-linfoma de células T en el adulto, una enfermedad agresiva asociada con infección por HTLV-1, que se caracteriza por adenopatía generalizada, hipergammaglobulinemia policlonal, hipercalcemia y lesiones óseas líticas.

Por último, el linfoma de Hodgkin se distingue por la presencia de células gigantes de Reed-Sternberg del linaje de células B, los cuales se consideran el tipo celular maligno en esta neoplasia. Las células de Reed-Sternberg constituyen sólo de 1 a 10% de la cantidad total de células en muestras patológicas de esta enfermedad, y se asocian con infiltrado de células inflamatorias no neoplásicas.

## 2. LEUCEMIA MIELÓGENA AGUDA Y CRÓNICA

La leucemia mielógena aguda (LMA), también denominada leucemia no linfocítica aguda (LNLA), es una neoplasia rápidamente progresiva derivada de los precursores hematopoyéticos, o células madre mieloides, que dan origen a granulocitos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. Cada vez es más evidente que los eventos genéticos que tienen lugar en las primeras etapas durante la maduración de la célula madre pueden originar leucemia. Primero, existe un intervalo de espera de 5 a 10 años para el desarrollo de leucemia y después de la exposición a agentes causales conocidos, como quimioterapéutica, radiación y ciertos solventes. Segundo, muchos casos de leucemia secundaria evolucionan a partir de una "fase



preleucémica" prolongada manifestada como un síndrome mielodisplásico de hipoproducción con maduración anormal y sin un comportamiento maligno. Finalmente, el análisis de las células precursoras en una etapa más temprana que la clona maligna expandida en un tipo determinado de leucemia, puede revelar anomalías genéticas como monosomía o trisomía de diferentes cromosomas. De acuerdo con el tema molecular general de la neoplasia, en la clona maligna se presentan cambios genéticos adicionales, comparados con la célula madre morfológicamente normal que la precede en el desarrollo.

Como se muestra en el cuadro 5-10, las leucemias mielocíticas agudas se clasifican de acuerdo con la morfología y tinción citoquímica. Los cilindros de Auer son cuerpos de inclusión citoplásmicos cristalinos característicos de todas las leucemias mieloides, aunque no se observan de manera uniforme. A diferencia de las células mieloides maduras, las células leucémicas presentan un gran núcleo inmaduro con la cromatina abierta y nucléolos notables. La apariencia de los tipos individuales de la LMA refleja el tipo celular del cual provienen. Las leucemias M1 se originan en los precursores mieloides tempranos sin aparente maduración hacia algún tipo celular mielóide terminal. Esto se evidencia por la falta de gránulos u otras características que señalan a las células mieloides más maduras. Las leucemias M3 son una neoplasia de promielocitos, precursores de granulocitos, y las células M3 presentan abundantes gránulos azurófilos típicos de los promielocitos normales. Las leucemias M4 se originan en los precursores mieloides que pueden diferenciarse en granulocitos o monocitos, las leucemias M5 derivan de los precursores ya asignados al linaje monocítico. Por tanto, las células M4 y M5 contienen el núcleo plegado y el citoplasma gris característicos de los monocitos; en tanto que las M4 contienen también gránulos con un patrón de tinción citoquímica granulocítica. No es fácil identificar las leucemias M6 y M7 en el ámbito morfológico, pero en las células M6 la inmunotinción de las proteínas eritrocitarias es positiva, y en las células M7 se evidencia la tinción de las glucoproteínas plaquetarias.

Desde antes de la introducción de las técnicas de genética molecular se habían observado deleciones, duplicaciones y translocaciones equilibradas en cromosomas de células leucémicas de algunos pacientes. En algunos casos, la clonación de las regiones en las cuales acontecen

las translocaciones equilibradas ha puesto de manifiesto un sitio de translocación conservado que fusiona de manera reproducible un gen con otro, y produce de una nueva proteína de fusión. Las leucemias M3 muestran una frecuencia muy alta de translocación t(15;17) que yuxtapone al gen *PML* con el gen *RAR $\alpha$* . Este último codifica un receptor del ácido retinoico en una hormona esteroide, y el *PML* codifica un factor de transcripción cuyos genes blanco se desconocen. La proteína de fusión tiene una actividad biológica nueva que presuntamente aumenta la proliferación y bloquea la diferenciación. Es interesante que el ácido retinoico puede inducir una remisión temporal de la leucemia M3, lo cual apoya la importancia de la proteína de fusión *RAR $\alpha$ -PML*. En leucemias originadas del síndrome preleucémico de mielodisplasia o en leucemias *de novo*, puede presentarse monosomía del cromosoma 7, y en ambos casos este hallazgo se relaciona con mal pronóstico clínico. Esta monosomía, igual que otros cambios citogenéticos seriados, también se puede presentar después de la recaída de una leucemia tratada, situación caracterizada por un curso más agresivo y resistencia al tratamiento.

Como las neoplasias hematopoyéticas, las leucemias agudas afectan la médula ósea y por lo general manifiestan células leucémicas (blastos) anormales en la circulación. En ocasiones se puede observar en otros órganos y superficies mucosas infiltrados leucémicos extramedulares, conocidos como cloromas. Algunas veces, el notable incremento en blastos de la circulación puede producir obstrucción vascular acompañada de hemorragia e infarto en los lechos vasculares cerebral y pulmonar. Esta leucostasis causa síntomas como evento vascular cerebral, oclusión de la vena retiniana e infarto pulmonar. En la mayor parte de los casos de LMA y otras leucemias, disminuyen las cifras de granulocitos, eritrocitos y plaquetas maduros en la sangre periférica. Esto quizá por la acumulación en la médula ósea de blastos, así como por la elaboración de sustancias inhibitorias a cargo de las células leucémicas, o por alteraciones microambientales del estroma y de la médula ósea y del medio de citocinas necesarias para la hematopoyesis normal. En los pacientes que empiezan con leucemia, la susceptibilidad a infecciones por disminuciones en la cantidad y función de granulocitos, y la hemorragia anormal producto de la baja cantidad de plaquetas, son problemas comunes.

La leucemia mielógena crónica (LMC) es una leucemia de baja malignidad manifestada por el aumento en la cantidad de granulocitos inmaduros en la médula ósea y circulación periférica. Una de las características distintivas de la LMC es el cromosoma Filadelfia, una característica citogenética que se debe a translocación balanceada del cromosoma 9 y 22 ocasionando un gen de fusión *bcr-abl*, que codifica una cinasa que fosforila varias proteínas decisivas que participan en la apoptosis y crecimiento celulares. El gen de fusión puede recrear un síndrome similar a LMC cuando se introduce en ratones. La LMC finalmente se transforma en leucemia aguda (crisis blástica), la cual se acompaña de cambios citogenéticos adicionales y una evolución clínica similar a la de la leucemia aguda. Un nuevo tratamiento, el mesilato de imatinib (STI571;

**Cuadro 5-10. Clasificación de las leucemias mielógenas agudas (LMA)**

M1	Mieloblastos sin diferenciación
M2	Mieloblastos con algún grado de diferenciación
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M5	Leucemia monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia megacarioblástica

Gleevec), bloquea la cinasa de *bcr-abl* al competir con el sitio de fijación de ATP; en etapas preliminares este medicamento ha mostrado que induce remisiones en la mayoría de los pacientes en fases crónicas de LMC. Lo que es más, la resistencia a imatinib puede implicar la amplificación del punto de rotura *bcr-abl*, así como el desarrollo (o expansión clonal) de mutaciones en la zona fijación de ATP de *bcr-abl*, lo cual no permite la fijación adicional de imatinib.

## EFFECTOS SISTÉMICOS DE LAS NEOPLASIAS

Como se resume en los cuadros 5-11 y 5-12, muchos efectos de las neoplasias no están mediados por las células tumorales en sí mismas, sino por efectos directos e indirectos. Los efectos directos (cuadro 5-11) incluyen compresión o invasión de estructuras vitales como vasos sanguíneos y linfáticos, nervios, médula espinal o encéfalo, hueso, vías respiratorias, sistema digestivo, y vías urinarias. Esto puede producir un típico patrón doloroso, así como la disfunción de órganos afectados y obstrucción de un conducto. En ocasiones, una respuesta inflamatoria o desmoplásica del huésped, más que el tumor en sí, pueden provocar el mismo efecto.

**Cuadro 5-11. Efectos sistémicos directos de las neoplasias**

Efecto	Síndrome clínico
Compresión de vasos	Edema, síndrome de vena cava superior
Invasión y erosión de vasos	Hemorragia
Invasión linfática	Linfedema
Invasión de nervio	Dolor, parestesia, disestesia
Metástasis encefálicas	Debilidad, parestesia, cefalea, trastornos de coordinación y marcha, cambios visuales
Compresión de la médula espinal	Dolor, parálisis, incontinencia
Invasión y destrucción de las huesos	Dolor, fractura
Obstrucción y perforación del intestino	Náuseas, vómito, dolor, íleo
Obstrucción de las vías respiratorias	Disnea, neumonía, pérdida de volumen pulmonar
Obstrucción ureteral	Insuficiencia renal, infección urinaria
Invasión y metástasis hepáticas	Insuficiencia hepática
Metástasis pulmonar y pleural	Disnea, dolor torácico
Invasión de la médula ósea	Panцитopenia, infección, hemorragia

Los efectos indirectos (cuadro 5-12) son heterogéneos y poco comprendidos. También son imprevisibles el inicio y la evolución clínica. Cuando se afectan blancos distantes no invadidos por el tumor se les designa en conjunto como síndromes paraneoplásicos. Algunos de estos efectos son síndromes esterotípicos debidos a la elaboración de hormonas peptídicas o citocinas con actividad biológica específica, como se muestra en el cuadro 5-12. Los péptidos secretados por una neoplasia determinada pueden reflejar el tejido de origen de ésta o provenir de la activación de genes latentes no expresados de manera normal. Ejemplos comunes de fenómenos paraneoplásicos incluyen el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), el cual se observa más a menudo en los cánceres pulmonares de células pequeñas. El resultado de la producción ectópica de hormona antidiurética (ADH) es la retención de agua libre e hiponatremia, lo cual puede ocasionar alteración del estado sensorial, coma y muerte. Otros péptidos secretados en casos de cáncer pulmonar de células pequeñas incluyen hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la cual ocasiona síndrome de Cushing con secreción excesiva de corticosteroides suprarrenales, fragilidad cutánea, redistribución central de la grasa corporal, miopatía proximal y otras características. Puede observarse hipercalcemia en muchos tipos de neoplasias, y varios casos incluyen la secreción de péptido similar a hormona paratiroidea por la activación del gen de la proteína relacionada con hormona paratiroidea (PTHrP), así como la elaboración de citocinas de acción local que incrementan la captación ósea en áreas de infiltración tumoral del hueso.

En algunas neoplasias como el carcinoma, varios péptidos activos pueden actuar juntos para producir una serie de síntomas y efectos tisulares. Citocinas como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral pueden ser causantes de fiebres y pérdida de peso relacionadas con el tumor. Algunos síndromes paraneoplásicos se acompañan con el desarrollo de autoanticuerpos como resultado de una respuesta inmunitaria a los antígenos tumorales, o de una producción inapropiada de anticuerpos, como se presenta en las neoplasias linfoides. Finalmente, los productos del ácido nucleico, citoplásmicos y membranales de la degradación celular pueden causar alteraciones electrolíticas y de otro tipo, así como coagulopatías que originan la formación de coágulos o hemorragia.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las características fundamentales de las neoplasias hemáticas?
- ¿Cuáles son algunas características de los linfomas de grado bajo?
- ¿Cuáles son algunas características de los linfomas de grado alto?

Cuadro 5-12. Efectos sistémicos indirectos de las neoplasias

Tipo de tumor	Causa de efectos indirectos	Síndrome clínico
<b>EFFECTOS DE SECRECIONES HORMONALES O PEPTÍDICAS</b>		
Pulmonar	ACTH	Síndrome de Cushing
Pulmonar, mamario, renal, otros	PTH o proteína relacionada con PTH	Hipercalcemia
Pulmonar	ADH, ANP	SIADH, hiponatremia
Células germinales, trofoblástico, hepatoblastoma	Gonadotropinas (FSH, LH, $\beta$ hCG)	Ginecomastia, pubertad precoz
Pulmonar, gástrico	Hormona del crecimiento	Acromegalia
Carcinoma, neuroendocrino	Varios péptidos vasoactivos	Bochornos, sibilancias, diarrea
Sarcoma, mesotelioma, insulinoma	Insulina, factor del crecimiento parecido a la insulina	Hipoglucemia
<b>EFFECTOS CUTÁNEOS</b>		
Gastrointestinal	Desconocida	Acantosis nigricans (hiperqueratosis e hiperpigmentación en pliegues cutáneos)
Gastrointestinal, linfoma	Desconocida	Queratosis de Leser-Trelat (seborreica grande)
Linfoma, hepatoma, melanoma	Depósitos de melanina	Melanosis (oscurecimiento de piel)
Linfoma	Autoanticuerpos contra proteínas	Bulas cutáneas (ampollas) subepidérmicas
Leucemia mieloide	Infiltración de neutrófilos de la piel	Síndrome de Sweet
<b>EFFECTOS NEUROLÓGICOS</b>		
Pulmonar, prostático, colorrectal, ovárico, cervicouterino, otros	Desconocida	Degeneración cerebelosa subaguda
Pulmonar, testicular, enfermedad de Hodgkin	Desconocida	Encefalitis límbica
Pulmonar	Desconocida	Demencia
Pulmonar, otros	Desconocida	Esclerosis lateral amiotrófica
Pulmonar, otros	Desconocida	Neuropatías periféricas sensitiva o sensitivomotora
Linfoma	Desconocida, ¿autoanticuerpos?	Radiculopatía ascendente (síndrome de Guillain-Barré)
Pulmonar, gastrointestinal	Autoanticuerpos contra los canales de $Ca^{2+}$ con compuerta de voltaje	Síndrome de Eaton-Lambert (parecido a la miastenia)
<b>EFFECTOS HEMÁTICOS Y COAGULOPÁTICOS</b>		
Varios	Desconocida	Anemia
Adenocarcinomas (especialmente gástricos)	Desconocida	Anemia hemolítica microangiopática
Varios	Interleucinas 1 y 3, y factores hematopoyéticos del crecimiento	Granulocitosis
De Hodgkin, otros	Factores hematopoyéticos del crecimiento eosinófilo	Eosinofilia
Varios	Desconocida	Trombocitosis
Adenocarcinomas (en particular pancreáticos), otros	Desconocida, ¿exposición de fosfolípidos a partir de membranas celulares?	Trombosis
Adenocarcinoma (especialmente prostático)	Urocinasa, otros mediadores de la fibrinólisis	Coagulación intravascular diseminada
<b>EFFECTOS METABÓLICOS</b>		
Varios	Interleucina 1, factor $\alpha$ de necrosis tumoral	Caquexia, anorexia
Linfoma, otros	Interleucinas 1 y 6	Fiebre
Neoplasias hematológicas	Hipermetabolismo/productos de fragmentación celular	Hiperuricemia, hipercalemia, hiperfosfatemia
Linfoma, otros	Hipoxia tumoral	Acidosis láctica

Clave: ACTH, hormona adrenocorticotrófica; ADH, hormona antidiurética (arginina vasopresina); ANP, proteína natriurética auricular; FSH, folículoestimulante;  $\beta$ hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

## CASO 13

Un varón de 54 años de edad se presenta a la clínica para una revisión sistemática; se encuentra en buen estado y no presenta síntomas físicos. Los antecedentes no son de importancia, excepto por su padre con cáncer de colon a los 55 años de edad. La exploración física es normal. Se discute realizar estudios de detección de cáncer y el paciente es enviado a su hogar con solicitudes para pruebas de sangre oculta en heces y programado para una colonoscopia. La prueba de sangre oculta en heces es positiva. La colonoscopia muestra un adenoma piloso y un carcinoma de 2 cm.

## Preguntas

- ¿En qué forma las dos lesiones (adenoma y carcinoma) pueden estar relacionadas?
- ¿Cuáles son las dos principales líneas de datos a favor de tal modelo?
- Describir las alteraciones genéticas en la evolución escalonada de cáncer de colon y los cambios fenotípicos asociados con estas alteraciones.
- ¿Cuál es la explicación para la presencia de sangre oculta en heces de pacientes con cáncer colorrectal en etapas tempranas?

## CASO 14

Un varón de 25 años de edad se presenta refiriendo crecimiento testicular. La exploración muestra un nódulo duro en el testículo izquierdo, de 2 cm de diámetro. En la orquiectomía se diagnostica cáncer testicular.

## Preguntas

- ¿A partir de qué elementos celulares de los testículos se origina con mayor frecuencia el cáncer testicular? ¿Cuál es el desarrollo normal de estas células?
- Además de los testículos, ¿de qué otras partes puede originarse el cáncer testicular? ¿Cuál es la explicación para esta distribución?
- ¿Qué marcadores séricos pueden vigilarse para valorar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento?

## CASO 15

Una mujer de 28 años de edad se presenta con su médico de atención primaria con síntomas de fatiga, fiebre intermitente, pérdida de peso de 2.5 kg en seis semanas. En sus antecedentes médicos llama la atención un trasplante renal a los 15 años de edad, realizado por nefropatía en etapa terminal por glomerulonefritis posestreptocócica. La exploración física muestra dos ganglios linfáticos aumentados de tamaño, no dolorosos en la cadena cervical anterior izquierda; un ganglio linfático firme, no doloroso, de 1.5 cm en la ingle derecha y hepatomegalia. La biopsia de ganglios linfáticos en la región cervical muestra linfoma folicular de células hendidas.

## Preguntas

- Una teoría establece que la estimulación o modulación inmunitaria crónica pueden ser los primeros pasos en la génesis de linfoma. ¿Qué observaciones apoyan este punto de vista?
- ¿Cómo se puede clasificar el linfoma de esta paciente? ¿Cuáles son algunas características de malignidad de este linfoma?
- ¿De qué línea celular se originó este linfoma folicular? ¿Cuáles son algunas de las mutaciones genéticas comunes que se observan con este tipo de linfoma? ¿Cómo puede una de estas mutaciones contribuir a la formación de linfoma?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico que causa la fiebre y pérdida de peso de esta paciente?

## REFERENCIAS

## Generales

- Cao M *et al.*: Profiling cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15:213.  
 DeVita VT *et al.*: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

- Eng C *et al.*: Genetic testing for cancer predisposition. *Annu Rev Med* 2001;52:371.  
 Hanash S: Integrated global profiling of cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4:638  
 Mendelsohn J *et al.*: *The Molecular Basis of Cancer*, 2nd ed. WB Saunders, 2001.

### Cáncer de colon

- Goss KH, Groden J: Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000;18:1967.
- Peltomaki P: Deficient DNA mismatch repair: A common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001;10:735.
- Robbins DH, Itzkowitz SH: The molecular and genetic basis of colon cancer. *Med Clin North Am* 2002;86:1467.

### Cáncer mamario

- Domcheck SM, Weber BL: Recent advances in breast cancer biology. *Curr Opin Oncol* 2002;14:589.
- Harris JR *et al.*: Breast cancer. (Three parts.) *N Engl J Med* 1992;327:319, 390, 473.
- Hilakivi-Clarke L: Estrogens, *BRCA1*, and breast cancer. *Cancer Res* 2000;60:4993.
- Nass SJ, Davidson NE: The biology of breast cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:311.
- Perou CL *et al.*: Molecular portraits of human breast tumors. *Nature* 2000;407:747.

### Carcinoide

- Kuwada SK: Carcinoid tumors. *Semin Gastrointest Dis* 2000;11:157.

### Cáncer testicular

- Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 1997;337:242.
- Mazumdar M *et al.*: Predicting outcome to chemotherapy in patients with germ cell tumors: the value of the rate of de-

cline of human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein during therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2534

### Sarcomas

- Helman LJ, Meltzer P: Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003;3:685.

### Linfoma

- Evans LS, Hancock BW: Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2003;362(9378):139.
- Hauke RJ, Armitage JO: A new approach to non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 2000;39:197.
- Harris NL *et al.*: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;10:1419.
- Horning S: Malignant lymphomas. *Sci Am Med* 2001;12:11.
- Spagnolo DV *et al.*: The role of molecular studies in lymphoma diagnosis: A review. *Pathology* 2004;36:19.

### Leucemia

- O'Dwyer ME: Chronic myelogenous leukemia. *Curr Opin Oncol* 2003;15:10.

### Síndromes paraneoplásicos

- Bataller L, Dalmau J: Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 2003;21:221.
- Darnell RB: The importance of defining the paraneoplastic neurologic disorders. *N Engl J Med* 1999;340:1831.
- DeLellis RA, Xia L: Paraneoplastic endocrine syndromes: A review. *Endocr Pathol* 2003;14:303.



# Trastornos hemáticos

J. Ben Davoren, MD, PhD

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES

La sangre es un líquido muy complejo, compuesto de elementos formes (eritrocitos, leucocitos, plaquetas) y plasma. Los eritrocitos son los más comunes, transportan el oxígeno a las células del cuerpo mediante su componente principal, la hemoglobina. Los leucocitos por lo general se presentan en alrededor de 1/700 eritrocitos, y funcionan como mediadores de las respuestas inmunitarias a la infección u otros estímulos de la inflamación. Las plaquetas son los elementos formes que participan en la coagulación. El plasma es, en gran medida, agua, electrólitos y proteínas plasmáticas, las cuales en sí mismas son muy complejas. Las proteínas plasmáticas más importantes en la coagulación sanguínea son los factores de la coagulación. Como la sangre circula a través de todo el cuerpo, las alteraciones en la fisiología sanguínea normal de elementos formes o de proteínas plasmáticas pueden tener consecuencias adversas muy amplias.

## ELEMENTOS FORMES DE LA SANGRE

### Anatomía

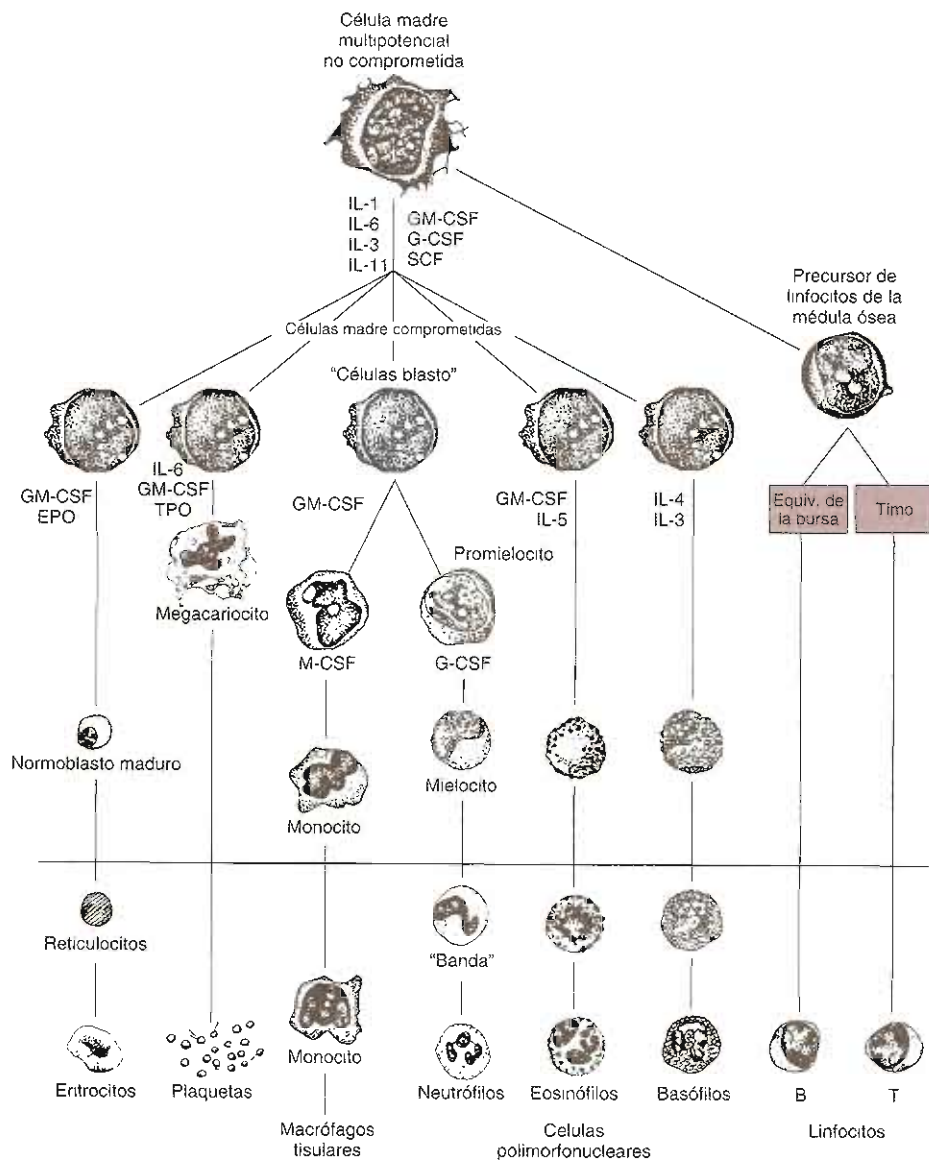
#### A. Médula ósea y hematopoyesis

Si bien los elementos formes maduros de la sangre son muy diferentes entre sí, tanto en estructura como en función, todas estas células se desarrollan a partir de la población común de células madre, o célula troncal, que reside en la médula ósea. El proceso de desarrollo se denomina *hematopoyesis*, y constituye una enorme tarea metabólica para el cuerpo. Cada día se producen más de  $1 \times 10^{11}$  células. Esto hace a la médula ósea uno de los órganos más activos en el cuerpo. En el adulto, la mayor parte de la médula activa reside en vértebras, esternón y costillas. En niños, la médula ósea es más activa en los huesos largos.

En la figura 6-1 se muestra el proceso de diferenciación de la célula madre a eritrocito, granulocito, linfocito, monocito o plaqueta maduros. No se han esclarecido bien los eventos tempranos que dan origen a la división de células madre en una vía particular de desarrollo, pero están claramente involucradas muchas hormonas peptídicas diferentes denominadas citocinas (cuadro 6-1; véase también capítulo 3). Quizá porque los leucocitos tienen una vida media mucho menor en la circulación, en la médula ósea los precursores de éstos sobrepasan a los precursores de los eritrocitos en una proporción de 3:1.

La principal hormona estimulante de la producción de eritrocitos (eritropoyesis) es la eritropoyetina. Este péptido es producido por los riñones, y regula la generación de eritrocitos mediante un sistema de retroalimentación: cuando disminuyen las concentraciones de hemoglobina (anemia), disminuye también el aporte de oxígeno a los riñones, y éstos producen más eritropoyetina, la cual hace que la médula ósea produzca más eritrocitos. Con el aumento de la concentración de la hemoglobina, los riñones producen menos eritropoyetina, y lo mismo hace la médula con los eritrocitos.

En el caso de los leucocitos la situación es más compleja. Las células más comunes son los granulocitos, así denominados por tener el citoplasma lleno de gránulos. De éstos, los más comunes son los neutrófilos, y son las células más importantes en la producción de inflamación. Muchas citocinas pueden afectar la producción de granulocitos (mielopoyesis) en diferentes etapas del desarrollo. La figura 6-1 muestra que la interleucina 3 (IL-3), el factor estimulante de la colonia del granulocito (G-CSF) y el factor estimulante de la colonia del granulocito macrófago (GM-CSF) son los más importantes. Los genes para estas proteínas han sido purificados, clonados y secuenciados. En la actualidad las dos últimas se producen a escala comercial para empleo terapéutico. A diferencia del G-CSF, el GM-CSF también estimula la maduración de una línea celular diferente del leucocito, la línea del monocito-macrófago. Estas células también forman parte del sistema inmunitario (p. ej., para la ingestión de bacterias extrañas) y pueden residir



**Figura 6-1.** Hematopoyesis: desarrollo de los elementos formes de la sangre a partir de células madre de la médula ósea. Las células por debajo de la línea horizontal se encuentran en la sangre periférica normal. Se muestran las principales citocinas que estimulan la diferenciación en cada línea celular. (EPO, eritropoyetina; TPO, trombopoyetina; CSF, factor estimulante de colonias; G, granulocito; M, macrófago; IL, interleucina; SCF, factor de células progenitoras) Véase cuadro 6-1 para detalles. (Modificada y reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.)

en la piel y otros tejidos, no sólo en la sangre. Su función, junto con la de las poblaciones de linfocitos B y T, se comenta con mayor amplitud en el capítulo 3.

Las plaquetas no son células sino fragmentos de células multinucleadas que son las más grandes de la mé-

dula ósea denominadas megacariocitos. Las plaquetas son fundamentales para la coagulación normal de la sangre; su producción la estimulan múltiples citocinas, pero depende sobre todo de las acciones de las IL-3, IL-6, IL-11 y de la trombopoyetina. Este péptido lo producen hí-

Cuadro 6-1. Citocinas reguladoras de la hematopoyesis

Citosina	Líneas celulares estimuladas	Fuente de la citocina
L-1	Eritrocito Granulocito Megacariocito Monocito	Múltiples tipos celulares
L-3	Eritrocito Granulocito Megacariocito Monocito	Linfocitos T
L-4	Basófilo	Linfocitos T
L-5	Eosinófilo	Linfocitos T
L-6	Eritrocito Granulocito Megacariocito Monocito	Células endoteliales Fibroblastos Macrófagos
L-11	Eritrocito Granulocito Megacariocito	Fibroblastos Osteoblastos
Eritropoyetina	Eritrocito	Riñón Células hepáticas de Kupffer
SCF	Eritrocito Granulocito Megacariocito Monocito	Múltiples tipos celulares
G-CSF	Granulocito	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
GM-CSF	Eritrocito Granulocito Megacariocito	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos Linfocitos T
M-CSF	Monocito	Células endoteliales Fibroblastos Monocitos
Trombopoyetina	Megacariocito	Hígado, riñón

L = Interleucina; CSF = factor estimulante de colonias;

G = granulocito; M = macrófago; SCF = factor de células progenitoras.

gado y riñones, quizá a una tasa constante, pero la cantidad de esta hormona libre para interactuar con los precursores plaquetarios aumenta y disminuye, probablemente debido al metabolismo de las plaquetas existentes en la sangre, de manera que una cifra baja de plaquetas estimula la trombopoyesis.

Dada toda esta complejidad y actividad metabólica, existe una gran regulación de la médula mediante la interacción de diversas citocinas. Normalmente, sólo se libera a la circulación general el elemento más maduro en cada línea celular, lo cual demuestra este fino control sobre el desarrollo. Debe funcionar un mecanismo complejo de retroalimentación negativa para mantener las cantidades circulantes de cada elemento forme en las concentraciones constantes en que se encuentran.

El examen del desarrollo de la célula sanguínea se realiza mejor con el microscopio, mediante el frotis en gota gruesa (figura 6-2). El equipo técnico moderno, el cual puede separar las células ópticamente de acuerdo con el tamaño y con diversos parámetros ópticos de reflexión, proporciona información importante sobre si la cantidad de células está fuera de los intervalos normales (cuadro 6-2). Sin embargo, una vez detectada la anomalía, el examen microscópico del frotis sanguíneo, por lo general mediante tinción de Wright, proporciona información adicional, y debe realizarse siempre que se sospeche un trastorno sanguíneo con base en datos clínicos.

## Fisiología

### A. Eritrocitos

Los eritrocitos maduros son células en forma de disco biconcavo con hemoglobina; funcionan como el componente sanguíneo portador de oxígeno. A diferencia de la mayor parte de las otras células, cuando están maduros no tienen núcleo; sus núcleos se expulsan durante la fase final del desarrollo eritrocitario, y la presencia de eritro-

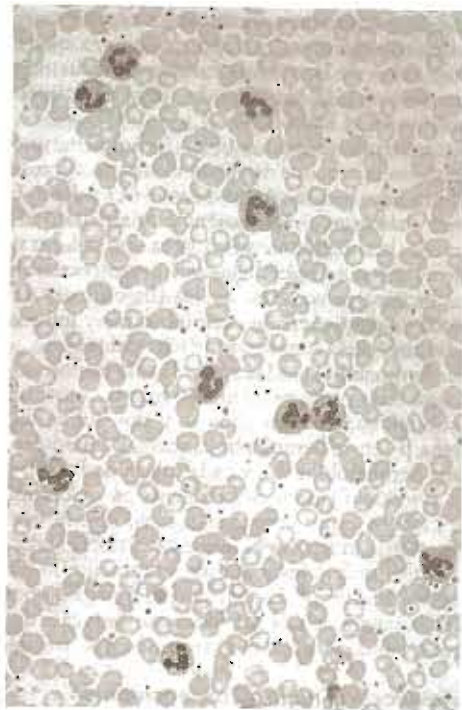


Figura 6-2. Frotis sanguíneo normal, visto con poco aumento (40x) y tinción de Wright. Predominan los eritrocitos y es posible observar discos delgados con palidez en el centro (véase texto). Las plaquetas son numerosos cuerpos oscuros y pequeños. Las células más grandes con núcleos lobulados son neutrófilos maduros. En este frotis no hay linfocitos ni monocitos.



Cuadro 6-2. Valores normales obtenidos en la biometría hemática automática: elementos formes en la sangre

Elemento	Varón adulto	Mujer adulta
Hemoglobina	14 a 18 g/dL	12 a 16 g/dL
Hematócrito (porcentaje de la sangre correspondiente a eritrocitos)	42 a 50%	37 a 47%
Cifra de eritrocitos	4.6 a $\times 10^9$ /mL	4.2 a $5.4 \times 10^9$ /mL
Volumen globular medio (VGM)	80 a 100 fL	80 a 100 fL
Cifra de leucocitos (total)	4 000 a 11 000/ $\mu$ L	4 000 a 1 000/ $\mu$ L
Neutrófilos	2 500 a 7 500/ $\mu$ L	2 500 a 7 500/ $\mu$ L
Linfocitos	1 500 a 3 500/ $\mu$ L	1 500 a 3 500/ $\mu$ L
Monocitos	200 a 800/ $\mu$ L	200 a 800/ $\mu$ L
Eosinófilos	60 a 600/ $\mu$ L	60 a 600/ $\mu$ L
Basófilos	<100/ $\mu$ L	<100/ $\mu$ L
Plaquetas	150 000 a 400 000/ $\mu$ L	150 000 a 400 000/ $\mu$ L

citos nucleados en el frotis de sangre periférica sugiere un estado patológico subyacente. Los eritrocitos normales tienen un diámetro de aproximadamente 8  $\mu$ m, tamaño mayor que el de los capilares más pequeños; sin embargo, su forma bicóncava les otorga suficiente flexibilidad para deslizarse a través de los capilares pequeños para donar oxígeno a los tejidos. Una vez que los eritrocitos salen de la médula funcionan individualmente durante casi 120 días antes de que sean retirados de la circulación en el bazo.

En un frotis sanguíneo típico (teñido con tinción de Wright), los eritrocitos dominan el campo microscópico, y su forma de disco bicóncavo semeja una dona. Hay un exterior más grueso de apariencia roja debido a la presencia de hemoglobina y un área de palidez central donde el disco es más delgado. Los eritrocitos jóvenes (reticulocitos) se ven más azules (basofílicos) debido a que todavía contienen algunos ribosomas y mitocondrias días después de la expulsión de los núcleos.

La hemoglobina es la molécula más importante en el eritrocito. Esta proteína es un tetrámero, constituido por dos subunidades de proteína  $\alpha$  y dos subunidades de proteína  $\beta$  (en la hemoglobina normal del adulto denominada hemoglobina A), y cada subunidad  $\alpha$  o  $\beta$  contiene la porción fijadora del oxígeno en el complejo, el hem. El hem es un compuesto cuyo átomo central es el hierro; este átomo es el que en realidad enlaza al oxígeno en los pulmones y, subsecuentemente lo libera en los tejidos del cuerpo. La concentración baja de hemoglobina en la sangre debida a diversas causas (véase después), origina anemia, el trastorno sanguíneo más frecuente.

### B. Granulocitos-neutrófilos, eosinófilos y basófilos

Los leucocitos más comunes son los granulocitos; de éstos, los que más abundan son los neutrófilos, después los eosinófilos y basófilos (cuadro 6-2). Desde el punto de vista de su desarrollo, los tres tipos son similares: conforme maduran, los núcleos se hacen contorneados y

multilobulados, y todos desarrollan un citoplasma lleno de gránulos que contienen diversas enzimas, prostaglandinas y mediadores de la inflamación, con factores específicos según el tipo de célula. Las células madre tempranas de cada tipo de granulocito ("blastos") son indistinguibles en el examen microscópico de la médula ósea, pero bajo la influencia de diferentes citocinas se transforman en tipos celulares morfológicamente distintos.

Los basófilos contienen gránulos de color azul muy oscuro o púrpura (según se tiñan con la técnica de Giemsa o de Wright). Debido a la densidad, los gránulos basófilos son grandes y el núcleo por lo general oscuro. Normalmente, los basófilos funcionan en reacciones de hipersensibilidad (como se describe en el capítulo 3), pero la cantidad puede incrementarse en enfermedades no asociadas con hipersensibilidad, como la leucemia mielógena crónica.

Los eosinófilos contienen gránulos grandes notablemente "eosinofílicos" (teñidos de rojo con las técnicas de Wright o Giemsa). Los núcleos de los eosinófilos por lo general son bilobulados, y en condiciones normales, funcionan como parte de la respuesta inflamatoria a los parásitos demasiado grandes para ser fagocitados por las células inmunitarias individuales. También están involucrados en algunas reacciones alérgicas.

Los neutrófilos contienen gránulos "neutrofílicos"; es decir, ni eosinófilos, ni basófilos. Aunque predominan en la sangre, su función principal en realidad tiene lugar en los tejidos; deben abandonar la sangre mediante su inserción entre las células endoteliales de la vasculatura para llegar a los sitios de la lesión o infección. Sus gránulos contienen enzimas muy activas, como la mieloperoxidasa, las cuales, junto con los radicales libres de iones de oxígeno producidos por las enzimas membranales como la oxidasa, fosfato dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), causan la muerte de las bacterias ingeridas por dichos neutrófilos mediante endocitosis o fagocitosis. Se les denomina la "primera línea de defensa" contra los patógenos bacterianos, y su disminución (leu-

copenia) conduce directamente a una gran incidencia de infecciones bacterianas importantes (véase después). De todas las células producidas por la médula ósea, forman la fracción más grande, ya que su vida media en la sangre es mucho más corta que la de cualquier otro tipo celular, sólo de aproximadamente 8 h. Esto se demuestra en el examen microscópico de un frotis sanguíneo de un paciente con infección activa, que puede mostrar aumento en la cantidad de neutrófilos multilobulados maduros (neutrofilia) y en las células menos maduras. Estas últimas, liberadas a partir de una gran reserva almacenada en la médula ósea, se denominan bandas y tienen un núcleo característico en forma de herradura, el cual no está completamente lobulado. Cuando se encuentran estas células en la sangre periférica se denomina desviación a la izquierda de la línea granulocítica.

### C. Otros leucocitos: monocitos y linfocitos

Los monocitos y linfocitos se originan de la célula madre común. Es la amplia capacidad pluripotencial de las células madre para diferenciarse en estas células, además de hacerlo en granulocitos, eritrocitos y plaquetas, lo que hace al trasplante de médula ósea una opción terapéutica para los trastornos y neoplasias del sistema inmunitario. Los monocitos tienen una vida media larga, quizá de varios meses, pero sólo pasan aproximadamente tres días en la circulación. La mayor parte del tiempo residen en los tejidos y actúan como células inmunitarias que fagocitan las bacterias y, en consecuencia, pueden "presentar" componentes de estas bacterias a linfocitos de una manera que amplifica y perfecciona todavía más la respuesta inmunitaria (capítulo 3). En la evaluación del frotis sanguíneo, las células más grandes observadas son los monocitos, con núcleos irregulares, mas no multilobulados, y citoplasma azul pálido, a menudo con vacuolas notables.

Los precursores del linfocito abandonan pronto la médula y necesitan maduración extramedular (fuera de la médula) para convertirse en células inmunitarias funcionales normales en la sangre o en el sistema linfático (figura 6-3). En el capítulo 3 se describen las funciones

más importantes de los linfocitos para reconocer "lo propio de lo no propio" y modular prácticamente todos los aspectos de la respuesta inmunitaria durante la infección. En el examen microscópico del frotis sanguíneo, los linfocitos se observan como células pequeñas, ligeramente más grandes que un eritrocito, con núcleos oscuros que prácticamente ocupan toda la célula; por lo general sólo se observa un pequeño borde de citoplasma azul claro. Los gránulos escasean o están ausentes.

### D. Plaquetas

Las plaquetas son los elementos formes más pequeños de la sangre y tienen una vida media casi cuatro días. Son fragmentos de células más grandes y multinucleadas, las cuales son los constituyentes discretos más grandes de la médula ósea (megacariocitos), pero carecen de su propio núcleo. La mayor parte de las plaquetas permanece en la circulación, pero una minoría sustancial es atrapada en el bazo; este fenómeno adquiere importancia en diversas disminuciones de la cifra de plaquetas mediadas inmunitariamente (trombocitopenia; véase después).

Las plaquetas forman parte integral del sistema de coagulación. Sus membranas proporcionan una fuente importante de fosfolípidos, necesarios para el funcionamiento de las proteínas del sistema de la coagulación (figura 6-4), y contienen receptores importantes que permiten la adhesión a las células endoteliales (adhesión plaquetaria) de manera que se pueda formar un tapón de plaquetas en respuesta a la lesión del vaso sanguíneo. Esto evita la pérdida adicional de sangre después del traumatismo y contiene la respuesta coaguladora en el sitio de la lesión, en vez de dejar que la coagulación proceda inapropiadamente.

El citoplasma también es importante para la función plaquetaria, en particular los gránulos densos y los gránulos  $\alpha$  intracelulares. El fenómeno de la activación plaquetaria también se denomina "desgranulación", y puede iniciarse con la exposición de las plaquetas al factor trombina activado de la coagulación sanguínea, 5'-difosfato de adenosina (ADP), o colágena. Es probable que esta última reacción sea la más importante, y acontece

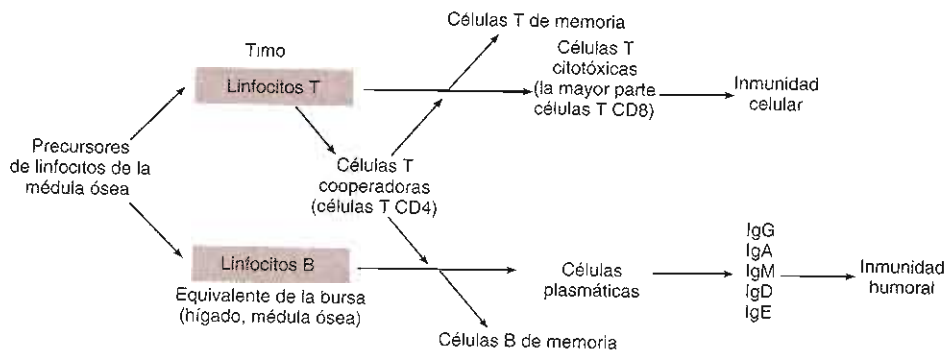


Figura 6-3. Desarrollo del sistema inmunitario a partir de la célula madre común en la médula ósea. (Reproducida con autorización de Ganong *Review of Medical Physiology*, 20nd ed. McGraw-Hill, 2005.)

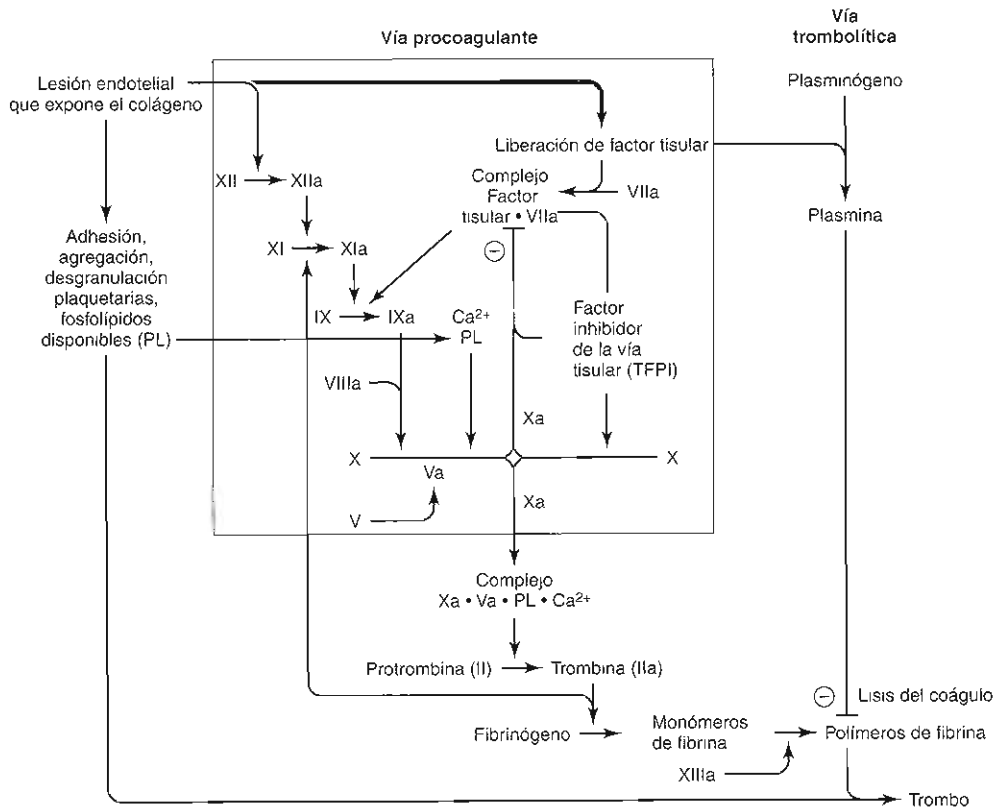


Figura 6-4. Sistemas de coagulación y trombolisis, que muestran el balance de actividad entre ellos.

cuando la colágena, normalmente en la membrana basal debajo de las células endoteliales, se expone a la sangre después de la lesión. La activación plaquetaria también puede inducirse mediante el factor de activación plaquetaria (PAF), una citocina fosfolipídica derivada del neutrófilo.

Durante la activación plaquetaria, los gránulos densos y  $\alpha$  liberan activadores adicionales de la actividad de las plaquetas, como ADP y varias proteínas como el factor 4 de las plaquetas, importante en la activación y, posiblemente, en la unión a las células endoteliales. Este factor también es importante porque se une al anticoagulante terapéutico más utilizado, la heparina (véase después). La última etapa en la actividad de las plaquetas es la agregación plaquetaria, en la cual las plaquetas se pegan entre sí y dan firmeza al tapón plaquetario. En el examen del frotis sanguíneo, las plaquetas se observan como cuerpos pequeños de forma irregular y con gránulos azules o violeta. En los padecimientos en los que la cantidad de plaquetas aumenta como resultado del incremento en la actividad de la médula, es posible identificar a las plaquetas inmaduras por el tamaño; éstas son mucho más grandes que las plaquetas normales.



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la proporción de eritrocitos respecto a los leucocitos en el torrente sanguíneo?
2. ¿Cuál es la cantidad de células que produce diariamente la médula ósea?
3. ¿Cuáles son los diferentes elementos formes de la sangre y cómo pueden diferenciarse de sus respectivos subtipos?

## FACTORES DE LA COAGULACIÓN Y CASCADA DE LA COAGULACIÓN

### Anatomía

El sistema de coagulación es muy complejo en su estructura y funcionamiento. Participan muchas proteínas producidas por diferentes tipos de células corporales, frecuentemente con variantes inactiva y activa reguladas

un delicado equilibrio. El sistema de coagulación se activa de inmediato cuando existe una pérdida sanguínea que debe contenerse, pero por lo general confina su actividad al sitio de la pérdida sanguínea. De lo contrario, la coagulación podría acontecer en la totalidad del sistema circulatorio, y esto podría ser incompatible con la vida.

Existen dos componentes principales del sistema de coagulación: plaquetas (comentadas en la sección previa) y factores de la coagulación, los cuales consisten en proteínas plasmáticas. El resultado final de la actividad de estos factores es muy sencillo: la formación de un complejo de moléculas entrecruzadas de fibrina y plaquetas, el cual termina con la hemorragia que sigue a la lesión. Sin embargo, la compleja y elaborada cascada de la coagulación ofrece varios puntos de control a lo largo de su desarrollo (figura 6-4).

Por lo general, los factores de la coagulación no circulan en la variante activa. La mayor parte son enzimas (serina proteasas) que permanecen inactivas hasta que se les necesita. Esto se logra con otras enzimas (las demás proteasas de la cascada) capaces de cortar los factores inactivos y activarlos. Presumiblemente, muchas de las interacciones en la cascada permiten un incremento pequeño en la actividad de dos enzimas fundamentales (factores VII y XI). Esto provoca un cambio programado en cascada tiempo que permite la disponibilidad de la trombina, misma que realiza un corte al fibrinógeno y permite que la fibrina forme el coágulo. Todos los factores se designan con números romanos, y las variantes inactivas sin notación (p. ej., factor II, también conocido como protrombina). Las variantes activas de los factores se señalan con la letra "a" (p. ej., factor IIa, también conocido como trombina).

La mayor parte de los factores de la coagulación se elabora en el hígado, pero el factor XIII deriva de las plaquetas y el factor VIII, de las células endoteliales. Los factores II, VII, IX y X son particularmente importantes (cuadro 6-3) debido a que todos dependen de la enzima y carboxilasa hepática. La y carboxilasa utiliza a la vitamina K como cofactor, y precisamente el anticoagulante warfarina, interfiere con la actividad de esta vitamina. Dos de las proteínas anticoagulantes, proteína S y proteína C (véase después), también dependen de la vitamina K.

## Fisiología

La cascada de la coagulación mostrada en la figura 6-4 es una interacción de proteínas regulada y muy compleja. El paso decisivo para el proceso completo alrededor del cual se centra el equilibrio procoagulante y anticoagulante es la activación del factor X al factor Xa. El factor Xa forma un complejo con el factor Va y el calcio, y también en este punto participan los fosfolípidos (PL) de las membranas plaquetarias para asegurar que la coagulación proceda en el sitio apropiado de la circulación en el cual se necesita un coágulo; es decir, en el tapón de plaquetas. Este complejo Xa-Va-Ca<sup>2+</sup>-PL, protrombinasa convierte la protrombina en trombina y puede con-

Cuadro 6-3. Factores plasmáticos de coagulación

Nombre	Fuente de producción
<b>Factores procoagulantes</b>	
Factor I (fibrinógeno)	Hígado
Factor II (protrombina)	Hígado
Factor III (tromboplastina tisular)	Tejidos
Factor IV (calcio)	...
Factor V (proacelerina)	Hígado
Factor VI (obsoleto = factor Va)	...
Factor VII (proconvertina)	Hígado
Factor VIII (factor antihemofílico)	Células endoteliales
Factor IX (factor de Christmas)	Hígado
Factor X (factor de Stuarti-Prower)	Hígado
Factor XI (antecedente de tromboplastina plasmática)	Hígado
Factor XII (factor de Hageman)	Hígado
Factor XIII (factor estabilizante de fibrina)	Plaquetas
<b>Factores anticoagulantes</b>	
Antitrombina III	Hígado
Proteína C	Hígado
Proteína S	Hígado
Plasminógeno	Hígado
Factor inhibidor de la vía tisular	Células endoteliales

vertir múltiples moléculas por complejo. Esta conversión no resulta del simple enlace, sino de la escisión proteolítica de la protrombina, y el complejo tiene la libertad de actuar en otras moléculas cercanas de protrombina. Este mecanismo proporciona una amplificación mayor de un sistema ya de por sí construido en múltiples niveles de amplificación.

La trombina también es una serina proteasa. Escinde en monómeros de fibrina a fibrinógeno. Dichos monómeros son pequeños polipéptidos insolubles que polimerizan entre sí para formar el complejo fibrina. Este conglomerado puede después solidificarse mediante enlaces cruzados químicos catalizados por el factor XIIIa, mismo que se forma a partir del factor XIII mediante la actividad proteolítica de la trombina.

El estrecho control de la actividad del factor X inicia en cuanto lo hace la coagulación. El factor tisular, también denominado tromboplastina, es un material proteínico rico en lípidos liberado durante las lesiones tisulares. Activa en forma directa al factor VII y cuando forma complejos con el factor VIIa más tarde activa tanto al factor IX como al factor X. Sin embargo, el factor Xa se une a otra proteína plasmática (y a otro lípido) denominado factor inhibidor de la vía tisular (TFPI), el cual no sólo inhibe la actividad adicional del factor Xa en sí misma, sino que la combinación de factor Xa y TFPI inhibe en gran medida al factor VIIa. La actividad torrente abajo de la protrombinasa puede sostenerse si la lesión inicial continúa para generar suficiente factor IXa (y VIIIa) para activar más factor X. La vía alternativa para la producción de factor IXa es la conversión de factor XI a XIa, que es ocasionado por la activación de la proteasa

de factor XII por un cininógeno de alto peso molecular (el precursor de la bradicinina, un péptido vasoactivo) y calicreína (una enzima) en presencia de colágeno. Por lo general, el colágeno se expone por lesión vascular y conduce a adhesión y agregación plaquetaria (véase antes). El factor XI también puede activarse por trombina en un paso diferente de retroalimentación positiva.

El factor IXa requiere de un colaborador más para activar al factor X, es decir, el factor VIII, que normalmente forma complejos con el factor de von Willebrand (vWF), que es la proteína que permite que las plaquetas se adhieran a las células endoteliales. El factor VIII se activa por la liberación de vWF. Los factores VIIIa y IXa, en presencia de fosfolípidos (de nuevo, por lo general a partir de las plaquetas) y del calcio, activan el factor X.

También existen dos sistemas anticoagulantes complejos que ayudan al control de la coagulación. El primero es el sistema trombolítico, el cual está involucrado sobre todo en la disolución de coágulos ya formados. En este sistema, la plasmina (una proteasa sérica) escinde la fibrina, y esto causa la rotura del coágulo y la creación de productos de la degradación de la fibrina inhibidores de la trombina. Para completar el asa de retroalimentación, la plasmina se forma a partir de su propia proteína precursora inactiva, el plasminógeno, mediante la trombina. El plasminógeno también puede cortarse mediante el activador del plasminógeno tisular (t-PA), para formar plasmina. En la actualidad, el t-PA y las proteínas relacionadas se utilizan en la clínica, inyectados por vías intravenosa o intraarterial, para lisar coágulos formados en arterias coronarias que causan los ataques cardíacos, y en las arterias encefálicas, causantes de evento vascular cerebral.

El segundo sistema anticoagulante se caracteriza por un grupo de inhibidores de factores de la coagulación, compuesto por antitrombina III, proteína S y proteína C (véase después). La antitrombina III es un inhibidor de la proteasa, y físicamente impide la acción de las serina proteasas en la cascada. La heparina incrementa su actividad hasta 2 000 veces. La proteína C, activada por la trombina, corta al factor V en una variante inactiva, de manera que el complejo de la protrombinasa es incapaz de cortar a la protrombina en trombina. La proteína C requiere de la proteína S como un cofactor. Este complejo también inactiva al factor VIIIa.

### PRUEBAS DE LABORATORIO DEL PROCESO DE COAGULACIÓN

Se dispone de estudios para cuantificar la concentración absoluta y actividad de cada uno de los factores de coagulación, pero en la práctica hay dos pruebas comunes *in vitro* de la función de coagulación, ambas reportadas como "segundos necesarios para formar un coágulo": el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa). Las pruebas se diseñaron de forma que los resultados se prolongarán fuera del rango normal en diferentes estados patológicos, pero las altera-

ciones significativas en la vía de coagulación inevitablemente conducen a cambios en ambas pruebas por las múltiples interacciones de los factores involucrados.

El TP es la prueba utilizada en la clínica para vigilar los efectos de la warfarina. Como todas las concentraciones de factores dependientes de la vitamina K se disminuyen por acción de la warfarina, finalmente el TTPa también se volverá anormal con dosis lo suficientemente elevadas; pero el factor VII tiene una vida más corta que los demás factores, de forma que es el primero en el que se reducen las concentraciones. Por su función decisiva en la coagulación, la trombina es el principal factor cuya actividad debe reducirse para obtener y mantener la anticoagulación terapéutica. El TTPa se prolonga con mayor facilidad cuando hay concentraciones reducidas de factor VIII o de la actividad de factor IX, sin importar si estos factores están presentes en bajas concentraciones o en concentraciones normales, pero con inhibición con otras moléculas. El TTPa también es muy sensible en presencia de heparina unida a antitrombina III y se utiliza para vigilar los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada. Las heparinas de bajo peso molecular (un subgrupo específico de heparinas purificadas no fraccionadas) en combinación con antitrombina III inhiben en forma preferencial al factor Xa. Las dosis de heparina de bajo peso molecular por lo general se administran para la prevención o tratamiento de trombosis, y en tales casos no debe prolongarse el TTPa (al menos no hay "rango terapéutico" habitual como para la heparina no fraccionada), pese a que hay suficientes datos de la eficacia de la anticoagulación si se mide directamente la actividad del factor Xa.



### AUTOEVALUACIÓN

4. Mencionar los factores de coagulación que dependen de la vitamina K y el órgano en el cual se sintetizan.
5. ¿En cuál factor de coagulación convergen las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación?
6. Describir los dos sistemas anticoagulantes que participan en la hemostasia de la coagulación.

### ASPECTOS GENERALES DE LOS TRASTORNOS HEMÁTICOS

#### TRASTORNOS DE LOS ELEMENTOS FORMES

Los trastornos en los eritrocitos, leucocitos y plaquetas se separan para fines de análisis, porque se encuentran anomalías más marcadas en uno u otro durante las pruebas de laboratorio. Sin embargo, por la naturaleza clonal de

la hematopoyesis, muchos trastornos afectan a todos los elementos formes de la sangre. Esto se demuestra mejor en la fase de "crisis blástica" de la leucemia mielógena crónica, donde la mayoría de células mieloides y linfoides en la sangre puede expresar un arreglo genético idéntico denominado *bcr-abl* o cromosoma Filadelfia, que se origina en una célula progenitora anormal.

## 1. TRASTORNOS ERITROCITARIOS

Existen muchas anomalías eritrocitarias, pero las principales son diversas anemias. La anemia es una disminución anormal de la concentración de hemoglobina en la sangre. Existen varios métodos de clasificación, pero el sistema prevalente se basa en el tamaño y forma del eritrocito.

En las personas sanas, los eritrocitos presentan tamaño y forma uniformes, y las cifras obtenidas mediante contadores automáticos dan un volumen globular medio (VGM) cercano a 90 fentolitros (fL), el cual corresponde al volumen estimado de un solo eritrocito. Por lo general, los sistemas automáticos informan las anomalías de los eritrocitos, como cambios en la concentración de la hemoglobina, en la cantidad de eritrocitos y en el VGM. Las células pequeñas (con menor VGM) se denominan microcíticas, y las células mayores que las normales, macrocíticas. Además, la relativa heterogeneidad de las formas celulares (poiquilocitosis) o de los tamaños (anisocitosis) pueden ayudar a la subclasificación de los trastornos eritrocitarios.

En el cuadro 6-4 y figura 6-5 se presenta la clasificación morfológica de las anemias. En general, las anemias microcíticas se deben a anomalías en la producción de hemoglobina, ya sea en la cantidad de moléculas de hemoglobina por cada célula o en el tipo de moléculas de hemoglobina (hemoglobinopatías). La anemia por deficiencia de hierro debida a la pérdida cró-

nica de sangre, y las talasemias, son ejemplos de anemia microcítica.

Las anemias macrocíticas se reflejan en una maduración nuclear anormal o en una proporción mayor de eritrocitos jóvenes, grandes (reticulocitos). Cuando los núcleos de los eritrocitos en maduración aparecen demasiado jóvenes y grandes respecto a la cantidad de hemoglobina en el citoplasma, la anemia macrocítica se denomina megaloblástica. Estas anemias se deben con mayor frecuencia a deficiencias vitamínicas (vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico) o a fármacos que interfieren con la síntesis del DNA. La maduración nuclear anormal también puede deberse a proliferación clonal en la médula ósea, reproduciendo estados preleucémicos denominados síndromes mielodisplásicos.

Las anemias normocíticas se pueden deber a múltiples causas: disminución en la cantidad de precursores eritrocitarios en la médula (deficiencia primaria denominada anemia aplásica, sustitución de elementos medulares con cáncer, algunas infecciones virales o inhibición autoinmunitaria llamada aplasia de eritrocitos puros), disminución de concentraciones de eritropoyetina (a causa de deficiencia renal crónica), o a enfermedades inflamatorias crónicas que afectan la disponibilidad de hierro en la médula. Otras anemias normocíticas pueden ser secundarias a la disminución de la vida media de las células producidas. Ejemplos de este fenómeno son la pérdida aguda de sangre; anemias hemolíticas autoinmunitarias en las cuales los anticuerpos o proteínas del complemento se enlazan a los eritrocitos y los destruyen. La drepanocitosis (anemia de células falciformes) en la cual la hemoglobina anormal se polimeriza y disminuye la elasticidad (deformabilidad) habitual del eritrocito, y la esferocitosis hereditaria o eliptocitosis hereditaria, en la cual los defectos en la membrana del eritrocito afectan la capacidad de éste para atravesar los capilares en la microcirculación.

Las anemias son muy frecuentes, a diferencia del aumento en la concentración de hemoglobina (denominado eritrocitosis) el cual es raro. Los aumentos en la concentración de hemoglobina pueden deberse al incremento de los valores de eritropoyetina, como sucede en los fumadores o habitantes de las grandes alturas (en quienes las bajas concentraciones de oxígeno sanguíneo estimulan la producción de eritropoyetina). Algunos tumores, especialmente los renales, también pueden elaborar la hormona. La policitemia primaria es una anomalía de la propia médula ósea, un síndrome mieloproliferativo que incrementa la masa eritrocitaria y disminuye, en consecuencia, las concentraciones de eritropoyetina mediante la retroalimentación negativa descrita antes.

## 2. TRASTORNOS LEUCOCITARIOS

Las anomalías en las cifras de leucocitos se presentan con frecuencia (cuadro 6-5), en tanto que las anomalías de la función acontecen rara vez. La transformación neoplásica en la variante de una leucemia (granulocitos o monocitos) o un linfoma (linfocitos) es común. Las leucemias se comentan en el capítulo 5.

**Cuadro 6-4. Clasificación morfológica y causas frecuentes de anemia**

Tipo	VGM	Causas frecuentes
Macroscítica	Aumenta	Deficiencia de ácido fólico Deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> Enfermedad hepática Alcohol Hipotiroidismo Fármacos (sulfonamidas, zidovudina, antineoplásicos) Síndromes mielodisplásicos
Microscítica	Disminuye	Deficiencia de hierro Talasemias
Normocítica	Normal	Anemia aplásica Anemia por enfermedad crónica Insuficiencia renal crónica Anemia hemolítica Esferocitosis

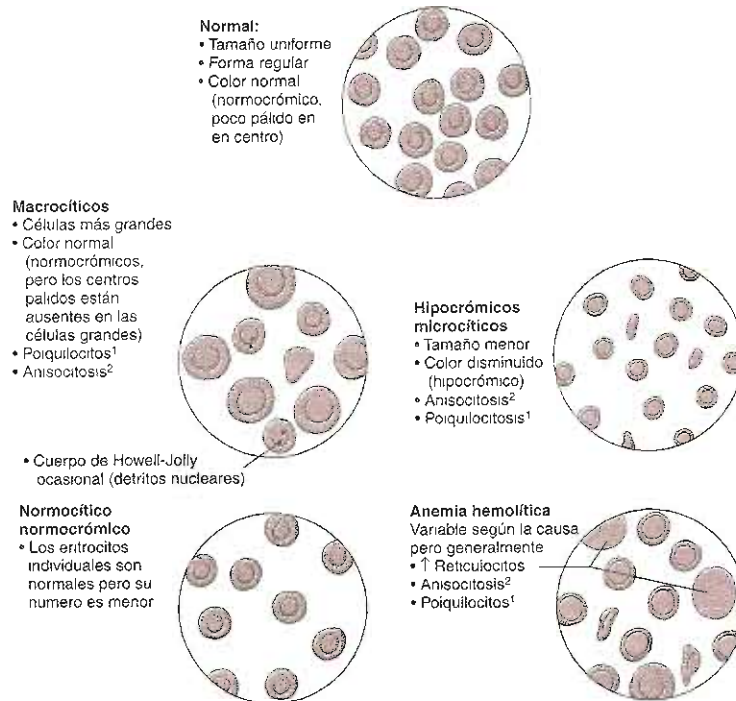


Figura 6-5. Apariencia de los eritrocitos en el frotis sanguíneo en diversos tipos morfológicos de anemias. (1, Poiquilicitosis [variación en la forma]; 2, anisocitosis [variación en el tamaño].) (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CP: *Concise Pathology*, 3th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange 1998. Derechos reservados © por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Los cambios en la cifra de neutrófilos son la anomalía leucocitaria más frecuente detectada con la biometría hemática automática. El incremento en la cantidad de neutrófilos (leucocitosis) sugiere infecciones aguda o crónica, o inflamación, pero puede ser un signo de muchos padecimientos, entre los cuales se incluye el estrés, ya que los corticosteroides suprarrenales producen liberación de los neutrófilos marginados a partir de las paredes de los vasos sanguíneos.

La disminución en la cantidad de neutrófilos (neutropenia) se puede presentar en la infección abrumadora y en enfermedades benignas, como la neutropenia cíclica (véase después), pero también en la infiltración tumoral de la médula ósea o en los síndromes mielodisplásicos. Muchos fármacos también suprimen directamente la producción medular y como los neutrófilos son la célula sanguínea con vida media más corta, la cantidad de éstos pueden disminuir rápidamente.

La cantidad de linfocitos puede variar sustancialmente (cuadro 6-6). En infecciones virales como la mononucleosis, son clásicos los aumentos en las cifras linfocitarias, pero los aumentos persistentes sugieren neoplasias, en particular la leucemia linfocítica crónica, que puede no producir síntoma alguno y descubrirse de manera accidental en la práctica de una biometría hemática.

Las disminuciones en las cifras linfocitarias (linfopenia) son una complicación común de la terapéutica corticosteroide, pero son más preocupantes en los estados de inmunodeficiencia; el VIH infecta directamente a los linfocitos, y la probabilidad de infecciones oportunistas se incrementa conforme disminuye la cifra de linfocitos, causando SIDA.

### 3. TRASTORNOS PLAQUETARIOS

Las anomalías en las cifras plaquetarias son muy frecuentes, en particular la disminución (trombocitopenia) en el cuadro 6-7 se listan las causas. La disminución de la producción acontece cuando la médula se afecta por diversos trastornos o cuando se deteriora la producción hepática de la trombopoyetina, como en la cirrosis. El incremento en la destrucción es más frecuente. Existen tres mecanismos generales. Debido a que un porcentaje importante de las plaquetas reside en el bazo, todo incremento en el tamaño o actividad esplénica (hiperesplenismo) disminuirá las cifras plaquetarias. La cifra también disminuye con el consumo de plaquetas por una coagulación en proceso. Sin embargo, lo más frecuente es que exista un consumo mediado inmunariamente.

**Cuadro 6-5. Las causas de una cifra anormal de neutrófilos****Neutrofilia**

- Incremento de la actividad medular
  - Infecciones bacterianas
  - Inflamación aguda
  - Leucemia y trastornos mieloproliferativos
- Liberación de la reserva medular
  - Estrés (catecolaminas)
  - Corticosteroides
  - Exposición a endotoxina
- Desmarginación en la sangre
  - Infecciones bacterianas
  - Hipoxemia
  - Estrés (catecolaminas)
  - Corticosteroides
  - Ejercicio

**Neutropenia**

- Disminución de la actividad medular
  - Fármacos (antineoplásicos, antibióticos, oro, ciertos diuréticos, antitiroideos, antihistamínicos, antipsicóticos)
  - Exposición a radiación
  - Anemia megaloblástica
  - Neutropenia cíclica
  - Neutropenia de Kostmann (infantil)
  - Anemias aplásicas
  - Síndromes mielodisplásicos
  - Sustitución tumoral de la médula
- Disminución de la vida media del neutrófilo
  - Sepsis
  - Infección viral o por rickettsias
  - Destrucción inmunitaria asociada con fármacos
  - Destrucción inmunitaria asociada con autoanticuerpos (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Felty)
  - Hiperesplenismo

**Cuadro 6-6. Causas de cifras anormales de linfocitos****Linfocitosis**

- Predominio de linfocitos atípicos medianos a grandes
  - Infecciones virales (mononucleosis, parotiditis, sarampión, hepatitis, rubéola)
  - Respuestas inmunitarias activas, particularmente en los niños
  - Toxoplasmosis
  - Linfoma con células circulantes
  - Leucemia linfocítica crónica
- Predominio de linfocitos maduros, pequeños
  - Infecciones crónicas (tuberculosis)
  - Enfermedades autoinmunitarias (miastenia grave)
  - Enfermedades metabólicas (enfermedad de Addison)
  - Linfoma con células circulantes
  - Leucemia linfocítica crónica
- Predominio de células inmaduras
  - Leucemia linfocítica aguda
  - Linfoma linfoblástico

**Linfopenia**

- Estados de inmunodeficiencia (SIDA)
- Tratamiento con corticosteroides
- Fármacos tóxicos
- Síndrome de Cushing

**Cuadro 6-7. Causas de anomalías plaquetarias****Trombocitosis**

- Trastornos mieloproliferativos, especialmente trombocitemia esencial
- Posesplenectomía
- Reactiva (anemias posquirúrgicas, poshemorrágicas)
- Trastornos inflamatorios
- Neoplasias

**Trombocitopenia**

- Disminución de producción
  - Anemia aplásica
  - Infiltración medular
  - Deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> y folato
  - Radiación
  - Hereditaria
  - Cirrosis (concentraciones bajas de trombopoyetina)
- Disminución de la vida media
  - Mediada inmunitariamente (idiopática, lupus eritematoso sistémico, inducida por fármacos, neonatal por IgG materna)
  - Hiperesplenismo
  - Coagulación intravascular diseminada
  - Púrpura trombótica trombocitopénica, síndrome hemolítico urémico
  - Prótesis valvular

**Trastornos plaquetarios cualitativos****Hereditarios**

- Síndrome de Bernard-Soulier (defecto de adhesión)
- Trombastenia de Glanzmann (defecto de agregación)
- Enfermedad de almacenamiento (defecto de granulación)
- Enfermedad de von Willebrand
- Síndrome de Wiskott-Aldrich

**Adquiridos**

- Uremia
- Disproteinemias
- Enfermedad hepática crónica
- Inducida por fármacos (especialmente ácido acetilsalicílico)

por fármacos o autoanticuerpos, los cuales por lo general se dirigen contra un antígeno plaquetario de membrana gpIIb/IIIa.

Los trastornos plaquetarios funcionales son frecuentes, en especial los trastornos adquiridos debidos a uremia (deficiencia renal) o consumo de ácido acetilsalicílico, que inhibe la enzima plaquetaria ciclooxigenasa y disminuye la capacidad de agregación de las plaquetas. Las anomalías hereditarias no son frecuentes, excepto la enfermedad de von Willebrand, provocada por la falta del factor de Willebrand, la proteína transportadora del factor VIII. Este factor también actúa como un puente entre las plaquetas y el endotelio y, por tanto, es crucial para la formación del tapón plaquetario en la cascada de la coagulación.

Los aumentos de la cifra plaquetaria por arriba del intervalo normal (trombocitosis) son relativamente comunes, y pueden ocurrir en la recuperación de la anemia por deficiencia de hierro hasta llegar a los niveles normales de éste. En trastornos mieloproliferativos como la po-



licitemia, comentada antes, con frecuencia aumentan las cifras plaquetarias. En la trombocitosis esencial, las cifras plaquetarias pueden ser superiores a 1 000 000/ $\mu$ L.

## TRASTORNOS DEL FACTOR DE COAGULACIÓN

Los trastornos más importantes del factor de coagulación son cuantitativos más que cualitativos, y por lo general hereditarios más que adquiridos (cuadro 6-8). Las excepciones son los inhibidores adquiridos de factores, los cuales consisten en anticuerpos que se unen e inhiben a uno de los factores de la coagulación, con mayor frecuencia el factor VIII. Éstos podrían causar o no problemas clínicos de sangrado, pero son extremadamente difíciles de tratar. Los trastornos cuantitativos que más causan hemorragia son hemofilia A (deficiencia del factor VIII) y hemofilia B (deficiencia del factor IX). Ambos son rasgos recesivos vinculados al cromosoma X, de manera que los varones afectados tienen concentraciones muy bajas del factor VIII o IX. No se ha esclarecido por qué no todos los varones afectados carecen completamente del factor VIII o IX. La hemofilia A es más frecuente, con una prevalencia mundial de 1:10 000 varones. Ambos trastornos dan lugar a hemorragias espontáneas y postraumáticas excesivas, en particular en articulaciones y músculos. Las mujeres portadoras del rasgo tienen 50% de la cantidad normal de cualquiera de los factores, y tienden a no presentar problemas de hemorragia; para tener una coagulación normal se necesita sólo 50% de la cantidad normal de muchos de los factores de la coagulación. La prueba de TTPa por lo general está diseñada para volverse anormal cuando disminuye la actividad de los factores VIII o IX por debajo de 50% de lo normal.

La deficiencia de vitamina K también ocasiona disminuciones cuantitativas en las concentraciones de los factores II, VII, IX y X y proteínas C y S; esto puede ocasionar prolongación del tiempo de protrombina.

También se presentan anomalías cuantitativas hereditarias de los sistemas de anticoagulación. Se presenta deficiencia de proteína S, proteína C y antitrombina III, y todas causan problemas por coagulación anormal, como se comenta en la sección siguiente.

Por último, se debe incluir el padecimiento de la coagulopatía por consumo o coagulación intravascular diseminada (CID). Por lo general, este padecimiento se debe a infecciones graves, leucemias o linfomas específicos, o a hemorragia masiva. En la CID se presenta depleción de los factores de coagulación, con frecuencia activación simultánea del sistema fibrinolítico; la hemorragia incontrolada puede acontecer en todo el sistema circulatorio. El TP y TTPa por lo general son anormales.



### AUTOEVALUACIÓN

- Definir la anemia y sugerir tres causas para la anemia macrocítica y tres para la microcítica.
- ¿Cuáles son algunas categorías de las explicaciones para un aumento o disminución sustanciales de la cifra de leucocitos, respecto al intervalo normal?
- ¿En qué consisten los tres mecanismos generales de la trombocitopenia?
- ¿Cuál es la naturaleza de los defectos en la hemofilia A y B?

Cuadro 6-8. Deficiencias de los factores de coagulación

Factor	Padecimiento	Patrón de herencia	Frecuencia	Gravedad del padecimiento
Fibrinógeno	Afibrinogenemia Disfibrinogenemia	Autosómico recesivo Autosómico dominante	Raro Raro	Variable Variable
Factor V	Parahemofilia	Autosómico recesivo	Muy raro	Moderada a intensa
Factor VII		Autosómico recesivo	Muy raro	Moderada a intensa
Factor VIII	Hemofilia A	Recesivo ligado a X	Común	Leve a intensa
vWF	Enfermedad de von Willebrand	Autosómico dominante	Común	Leve a moderada
Factor IX	Hemofilia B	Recesivo ligado a X	Poco frecuente	Leve a intensa
Factor X		Autosómico recesivo	Raro	Variable
Factor XI	Síndrome de Rosenthal	Autosómico recesivo	Poco común	Leve
Factor XII	Rasgo de Hageman	Autosómico recesivo o dominante	Raro	Asintomático
Factor XIII		Autosómico recesivo	Raro	Intensa

## FISIOPATOLOGÍA DE ALGUNOS TRASTORNOS HEMÁTICOS

### TRASTORNOS ERITROCITARIOS

#### 1. ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

##### Etiología

La anemia por deficiencia de hierro es la variante más común de las anemias. Aunque en muchos países en vías de desarrollo puede presentarse este tipo de deficiencia, en las naciones desarrolladas la causa principal es la pérdida de hierro, casi siempre por una pérdida sanguínea originada en el tracto gastrointestinal o genitourinario.

Debido a la pérdida sanguínea menstrual, las mujeres premenopáusicas constituyen la población con mayor incidencia de deficiencia de hierro. La incidencia en este grupo es incluso mayor debido a las pérdidas de hierro durante el embarazo, ya que el feto en desarrollo extrae el hierro materno para utilizarlo en su propia hematopoyesis. En varones o mujeres posmenopáu-

sicas con deficiencia de hierro, por lo general la causa es hemorragia gastrointestinal. En este caso, la pérdida sanguínea puede deberse a trastornos relativamente benignos, como úlcera péptica, malformaciones arteriovenosas o angiodisplasia (pequeñas anomalías vasculares en las paredes intestinales). Las causas más graves son enfermedad inflamatoria del intestino o la neoplasia. En pacientes sin causa conocida de deficiencia de hierro son obligatorios estudios endoscópicos para excluir neoplasias.

Existen otras causas menos frecuentes de la deficiencia de hierro, pero casi todas se relacionan con la pérdida sanguínea: las principales posibilidades son trastornos hemorrágicos, hemoptisis y hemoglobinuria.

##### Patogénesis

Por lo general, las reservas corporales de hierro bastan para al menos varios años, pero en las personas que gozan de plena salud existe una pérdida constante de hierro, de manera que el equilibrio de éste depende de una ingestión y absorción adecuadas. El hierro se encuentra predominantemente en la hemoglobina y se almacena como ferritina (combinación de hierro y proteína apoferritina) en la mayor parte de las células corporales; también se almacena como hemosiderina (ferritina unida

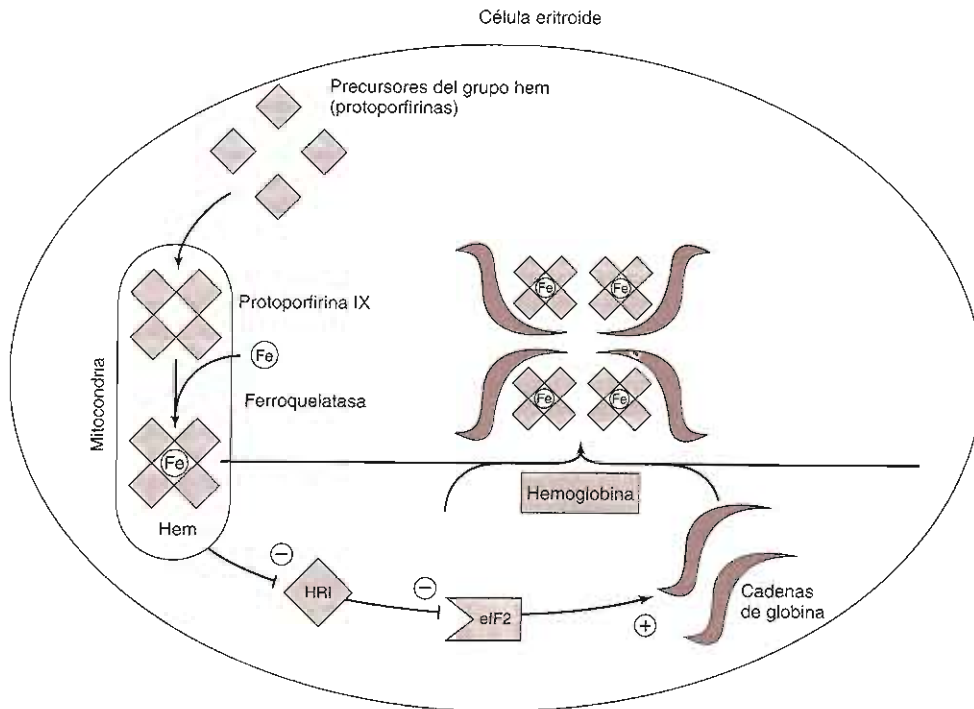


Figura 6-6. Síntesis del grupo hem, enfatizando la función del hierro y la inserción del hem en cadenas individuales de globina para formar hemoglobina y el papel del inhibidor de la síntesis regulado por hemo (IRH) de la síntesis de globina. Las concentraciones normales de hemo mantienen baja la actividad de IRH, preservando la síntesis normal de globina.

parcialmente a la cubierta de la proteína apoferritina); también está en la mioglobina (la proteína almacenadora del oxígeno en el músculosquelético); por último, el hierro se transporta en la sangre unido a su proteína transportadora, la transferrina. Debido a las complejas interacciones entre estas moléculas, una simple medición del hierro sérico raras veces refleja las reservas férricas corporales (véase después).

La función principal del hierro es constituir el centro de la molécula transportadora del oxígeno en el cuerpo, el hem. El hierro se conserva estable en la variante ferrosa mediante los demás átomos en el hem, de manera reversible con el oxígeno. Cada subunidad proteínica de hemoglobina contiene una molécula de hem; como la hemoglobina existe como tetrámero, en cada unidad de hemoglobina se necesitan cuatro moléculas de hierro. Cuando hay deficiencia de hierro se interrumpe la etapa final en la síntesis del hem (figura 6-6). Durante esta etapa, el hierro ferroso se inserta en la protoporfirina IX mediante la enzima ferroquelatasa; con la interrupción de la síntesis del hem se produce un hem inadecuado. Se inhibe la biosíntesis de hemoglobina por deficiencia del hem a través de un inhibidor de traslación regulado por hem (HRI). La actividad elevada de HRI (un resultado de la deficiencia del hem) inhibe una transcripción clave del factor de iniciación para la síntesis del hem, el F2. De este modo, hay menos hem y menos cadenas disponibles de globina en cada precursor de eritrocitos. Esto directamente produce anemia, una disminución en la concentración de hemoglobina en la sangre.

Como se menciona antes, el hem también se necesita como aceptor del oxígeno en la mioglobina; por tanto, la deficiencia de hierro también disminuye en la producción de la mioglobina. Hay otras proteínas que dependen del hierro, y la mayor parte son enzimas. Muchas utilizan el hierro en la molécula de hem, pero algunas lo usan como hierro elemental. Aunque se desconocen los resultados exactos de la deficiencia de hierro en la actividad de tales enzimas, éstas son cruciales para el metabolismo, producción de energía, síntesis de DNA e incluso la función cerebral.

## Patología

El patrón citológico del frotis de sangre periférica evoluciona conforme disminuyen las reservas de hierro. En la fase inicial de la deficiencia de hierro disminuyen las concentraciones de la hemoglobina sanguínea, pero los eritrocitos individuales aparecen normales. Las concentraciones de eritropoyetina aumentan en respuesta a la disminución de los valores de oxígeno y estimulan la médula, aunque las concentraciones de hemoglobina no pueden aumentar debido a la deficiencia de hierro. Sin embargo, presuntamente se estimulan otras hormonas y la "estimulación" resultante de la médula por lo general aumenta la cifra plaquetaria. El aumento de leucocitos es menos común. La ausencia de reticulocitos es notable.

Finalmente, disminuye la concentración de la hemoglobina en las células individuales, originando el cuadro clásico de eritrocitos microcíticos e hipocrómicos (figura 6-5). Esto casi siempre se detecta como una disminu-

ción del VGM en el hemograma automático. También existen anisocitosis y poiquilocitosis, y en el frotis de sangre periférica es posible observar células blanco. La forma de éstas se debe al exceso relativo de membrana celular comparado con la cantidad de hemoglobina dentro del eritrocito, de manera que la membrana se abulta en el centro.

Los resultados de laboratorio a menudo son confusos. La disminución en la concentración sérica de la ferritina, diagnóstica de deficiencia de hierro, pero las concentraciones pueden permanecer normales incluso en casos obvios porque los valores de ferritina pueden aumentar en la inflamación aguda o crónica o en los padecimientos importantes, los cuales por sí mismos pueden causar pérdida de hierro (sangre). En muchos padecimientos disminuyen las concentraciones séricas de hierro, y también varían los valores de su transformador sérico, la transferrina; ninguna de estas disminuciones es un indicador consistente de deficiencia de hierro. Sin embargo, por lo general, el hierro disminuye mientras aumenta la capacidad total de fijación de hierro (CTFH) sérica. En la deficiencia de hierro no complicada, la proporción entre hierro y CTFH es menor de 20%; en personas sanas y en quienes presentan otros tipos de anemia es mayor. El receptor de transferrina sérica (soluble) (TfR) liberado por los precursores eritroides, está elevado en la deficiencia de hierro. Una relación elevada TfR a ferritina puede predecir deficiencia de hierro cuando la ferritina no es diagnósticamente baja.

Además de observar la respuesta hemática a la administración empírica de hierro, la única manera de confirmar el diagnóstico de deficiencia es la biopsia de médula ósea. El hierro normalmente se encuentra en los macrófagos de la médula, desde donde se suministra a los precursores eritrocitarios; la hemosiderina intracelular se puede visualizar fácilmente con la tinción de azul de Prusia. Si hay deficiencia de hierro, estos macrófagos no se tiñen.

## Manifestaciones clínicas

Todas las anemias (la deficiencia de hierro no es la excepción) producen síntomas clásicos de disminución del transporte de oxígeno, es decir, fatiga, debilidad y acortamiento de la respiración, en particular disnea con el ejercicio. La disminución en la capacidad de transporte de oxígeno disminuye el aporte de éste a los tejidos metabólicamente activos, los cuales siempre deben tener oxígeno; esto produce directamente la fatiga. Los mecanismos compensadores corporales provocan síntomas y signos adicionales de la anemia. Algunos pacientes presentan palidez no sólo por la menor cantidad de hemoglobina por unidad de sangre (la hemoglobina oxigenada tiene color rojo y da color a la piel), sino por la constricción de los vasos sanguíneos superficiales de la piel para desviar la sangre hacia estructuras más vitales. Los pacientes también pueden responder a la anemia con taquicardia. Este incremento del gasto cardíaco es apropiado, ya que una manera de aumentar la aportación de oxígeno a los tejidos es incrementando la cantidad de veces que la molécula de hemoglobina se oxigena en los pulmones

cada hora. Esta taquicardia puede producir soplos cardíacos benignos debidos al aumento del flujo sanguíneo.

Las anomalías en el tracto gastrointestinal se presentan porque el hierro también se necesita para las células en proliferación. Es posible que aparezcan glositis, en la cual hay ausencia de papilas linguales normales, y atrofia gástrica con aclorhidria (ausencia de ácido en el estómago). La aclorhidria puede complicar la deficiencia de hierro, ya que éste se absorbe mejor en un ambiente ácido, pero esta complicación no es muy común.

En los niños pueden presentarse problemas importantes del desarrollo, físicos y mentales. Los niños con deficiencia de hierro, sobre todo en las regiones desarrolladas, tienen menor rendimiento en las pruebas cognitivas comparados con niños con concentraciones normales. La terapéutica con hierro puede revertir estos hallazgos si se inicia en las primeras etapas de la niñez. Se desconoce el mecanismo exacto de la pérdida cognitiva en la deficiencia de hierro. Otro fenómeno inexplicable, pero frecuente en la deficiencia de hierro grave, es la pica (ingestión compulsiva de sustancias no nutritivas, como la tiza y el polvo).

Muchos pacientes carecen por completo de síntomas o hallazgos específicos, y en ellos la deficiencia de hierro se descubre por la anemia observada en una biometría hemática practicada con otro propósito. Es interesante que las anemias leves (hemoglobinas de 11 a 12 g/dl) pueden tolerarse muy bien porque se desarrollan con lentitud. Además de los mecanismos compensadores comentados (aumento del gasto cardíaco, desvío de la sangre a partir de regiones metabólicamente menos activas), también se desarrolla una adaptación bioquímica. La capacidad para transferir el oxígeno desde la hemoglobina hasta las células depende parcialmente de una pequeña molécula existente en los eritrocitos denominada 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Cuando las concentraciones de esta molécula son altas, se incrementa la capacidad para descargar el oxígeno en los tejidos. La anemia crónica aumenta las concentraciones del 2,3-DPG en los eritrocitos.

Otros pacientes no tienen síntomas directamente relacionados con la anemia, sino más bien muestran signos y síntomas relacionados de manera directa con la pérdida sanguínea. Como el sitio más común de pérdida sanguínea inesperada (no menstrual) son las vías gastrointestinales, los pacientes con frecuencia tienen cambios visibles en las heces. Puede haber sangre macroscópica (hematoquecia), la cual es más común en sitios de sangrado cercanos al recto; o sangre metabolizada negra y alquitranada (melena) proveniente de sitios más proximales. La pérdida sanguínea abundante proveniente del tracto genitourinario es muy rara.



## AUTOEVALUACIÓN

11. ¿Cuál es la variante de anemia más frecuente y su causa probable en una mujer premenopáusica? ¿Y en un varón?

12. ¿Por qué la ferritina sérica a menudo no es un buen indicador de si la anemia se debe a deficiencia de hierro?
13. ¿Mencionar algunos trastornos asociados con la anemia por deficiencia de hierro?
14. ¿Cuáles son las adaptaciones fisiológicas a la anemia por deficiencia de hierro de desarrollo lento?

## 2. ANEMIA PERNICIOSA

### Etiología

La anemia perniciosa es una anemia megaloblástica en la cual se presenta una maduración nuclear anormal en el eritrocito. La síntesis de hemoglobina es normal, a diferencia de otras anemias, como las debidas a deficiencia de hierro. La anemia perniciosa es el resultado final de una cascada de eventos de origen autoinmunitario, el cual consiste en la pérdida de reservas adecuadas de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), un cofactor involucrado en la síntesis del DNA. Las células en rápida proliferación son las más afectadas, sobre todo las de la médula ósea y del epitelio gastrointestinal. También se afecta el sistema nervioso, lo que demuestra que se trata de una enfermedad sistémica. La anemia sólo es la manifestación más común.

Además de la anemia perniciosa, la deficiencia de cobalamina también puede deberse al sobrecrecimiento bacteriano en el intestino (ya que las bacterias compiten con el huésped por la cobalamina), malabsorción intestinal de la vitamina B<sub>12</sub> que afecta el íleon terminal (como en la enfermedad de Crohn), extirpación quirúrgica del antro gástrico (gastrectomía), y rara vez a deficiencia dietética, misma que se presenta sólo en las personas vegetarianas. En la dieta, la cobalamina se encuentra sólo en productos animales.

La anemia perniciosa es más frecuente en pacientes ancianos con ascendencia escandinava, pero se presenta en una gran diversidad de grupos étnicos. En EUA, las mujeres afroamericanas son uno de los grupos más afectados. Sin embargo, la anemia perniciosa aporta sólo un pequeño porcentaje de los pacientes con anemia.

### Patogénesis

Los eventos iniciales en la cascada patogénica tienen lugar en el estómago (figura 6-7). Al principio se afectan las células parietales gástricas por un fenómeno autoinmunitario que provoca dos efectos discretos: falta de ácido gástrico (aclorhidria) y pérdida del factor intrínseco. La anemia perniciosa interfiere con la disponibilidad inicial y con la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>: el ácido gástrico se necesita para liberar cobalamina de los alimentos, y el factor intrínseco es una glucoproteína que enlaza la cobalamina y se requiere para la absorción eficaz de ésta en el íleon terminal. El ácido gástrico y el factor intrínseco se elaboran sólo en las células parietales.

Es evidente la destrucción inmunitaria de las células parietales: los pacientes con anemia perniciosa tienen

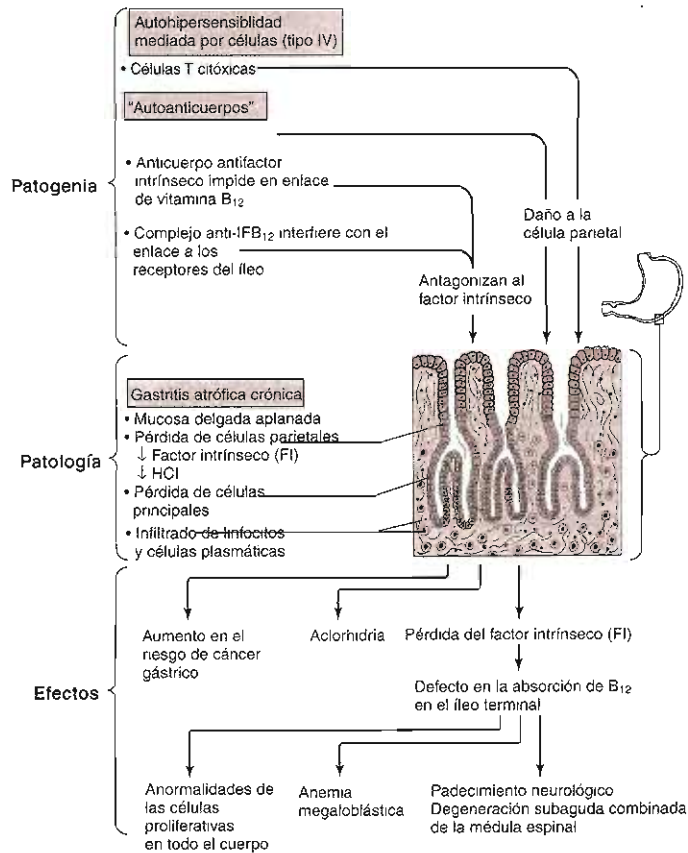


Figura 6-7. Patogénesis y efectos de la anemia perniciosa (gastritis atrófica autoinmunitaria). (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3a ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, 1998. Derechos reservados © por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

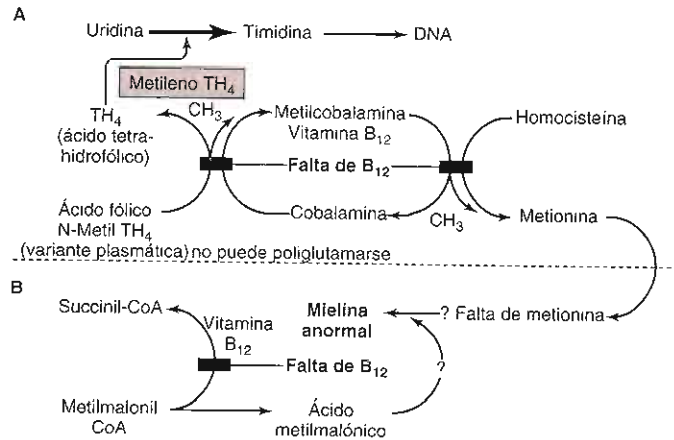
atrofia de la mucosa gástrica, y las muestras histopatológicas demuestran infiltrado por linfocitos, predominantemente de linfocitos B productores de anticuerpos. Además, 90% o más de los pacientes presenta anticuerpos séricos dirigidos contra proteínas de membrana de la célula parietal. Al parecer, el principal antígeno proteínico es la H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa, o la bomba de protones, causante de la producción del ácido gástrico. Más de 50% de los pacientes también tienen anticuerpos contra el propio factor intrínseco o contra el complejo factor intrínsecocobalamina. Además, quienes padecen anemia perniciosa tienen una incidencia mayor de otros trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad de Graves. Por último, la terapéutica con corticosteroides, utilizada como primera línea para muchos trastornos autoinmunitarios, puede revertir los hallazgos histopatológicos de la anemia perniciosa. A pesar de esta evidencia, se desconoce el mecanismo exacto del evento inicial desencadenante.

La deficiencia completa de vitamina B<sub>12</sub> se desarrolla con lentitud, incluso después de la aclorhidria y la

pérdida del factor intrínseco totales. Las reservas hepáticas de la vitamina B<sub>12</sub> son adecuadas por varios años; sin embargo, la falta de ésta modifica la síntesis del DNA y, en el sistema nervioso central, de la mielina.

Durante la síntesis del DNA, la cobalamina, junto con el ácido fólico, es un factor importante para la síntesis de la desoxitimidina a partir de la desoxiuridina (figura 6-8). La cobalamina acepta un grupo metilo proveniente del metiltetrahydrofolato, formando dos componentes intracelulares importantes. El primero es la metilcobalamina, necesaria para la producción del aminoácido metionina a partir de homocisteína. El segundo es el tetrahydrofolato reducido, necesario como donador del carbono único en la síntesis de la purina. Por tanto, la deficiencia de cobalamina vacía las reservas de tetrahydrofolato reducido y deteriora la síntesis del DNA disminuyendo la producción de purina. En la deficiencia de cobalamina, el tetrahydrofolato puede sustituirse con otros folatos reducidos [lo que explica por qué dosis farmacológicas de ácido fólico pueden revertir, en parte los cambios en la

**Figura 6-8.** Función de la cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) y del ácido fólico en el metabolismo del ácido nucleico y de la mielina. La falta de cobalamina o ácido fólico retarda la síntesis del DNA (A), y la falta de cobalamina causa pérdida de ácido fólico, el cual no se puede retener intracelularmente a menos que esté poliglutamado. La falta de cobalamina también origina síntesis anormal de la mielina, probablemente mediante una deficiencia en la producción de metionina (B) (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3a ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, 1998. Derechos reservados © por The McGraw-Hill Companies, Inc.)



célula sanguínea megaloblástica, pero no los cambios neurológicos en la anemia perniciosa). Sin embargo, el metiltetrahidrofolato, normalmente donador del metilo para la cobalamina, se acumula. Este folato no se puede retener intracelularmente, ya que no puede poliglutamarse; la adición de múltiples residuos de glutamato origina un compuesto con carga que no difunde libremente al exterior de la célula. Por tanto, en la anemia perniciosa también se presenta una deficiencia relativa de folato. Además, la metionina puede servir como donador principal de los grupos metilo para estos folatos reducidos "sustitutivos"; pero como en la deficiencia de cobalamina no puede producirse metionina, se complican los problemas en la síntesis de purina.

La falta de metionina también es en parte responsable de los efectos neurológicos (véase después) de la anemia perniciosa. Se desconoce el mecanismo exacto de su función en la desmielinización (pérdida de las vainas de mielina alrededor de los nervios), pero la relación parece clara, ya que los defectos hereditarios en la síntesis de metionina, o la inactivación de la metionina sintasa por intoxicación con óxido nítrico producen neuropatía.

La producción de succinilcoenzima A (CoA) también depende de la cobalamina. No está claro si en la enfermedad desmielinizante también está involucrada la disminución en la producción de succinil-CoA, lo cual puede afectar la síntesis de ácidos grasos.

## Patología

La gastritis atrófica crónica domina el cuadro de los trastornos gástricos relacionados con anemia perniciosa (figura 6-7). El epitelio columnar normalmente alto se sustituye con una mucosa muy delgada, y es evidente la infiltración de células plasmáticas y linfocitos. La anemia perniciosa también incrementa el riesgo de adenocarcinoma gástrico; por tanto, el examen histopatológico también puede indicar cáncer.

La imagen del frotis de sangre periférica (figura 6-5) varía, según el lapso que el paciente ha permanecido con

la deficiencia de cobalamina. En las etapas iniciales los pacientes pueden presentar anemia macrocítica leve y con frecuencia se observan eritrocitos ovoides grandes (macroovalocitos). Sin embargo, en la anemia megaloblástica plenamente manifestada existen anomalías en todas las líneas celulares. El cuadro clásico indica anisocitosis y poiquilocitosis importantes de la línea eritrocitaria, y se presentan neutrófilos hipersegmentados, revelando disgenesia nuclear por la síntesis anormal del DNA (figura 6-9). En los casos graves de anemia perniciosa, las series roja y blanca se confunden con facilidad con una leucemia aguda debido a la apariencia atípica de las células.

Sin embargo, la médula ósea sugiere menos leucemia aguda, y los cambios megaloblásticos (núcleos muy grandes e inmaduros en células con citoplasma maduro lleno de hemoglobina) se observan en cada una de las etapas del desarrollo eritrocitario. Estas células no se observan en la sangre periférica debido a que los eritrocitos anormales por lo general se destruyen en la médula (hemólisis intramedular) mediante un proceso todavía sin explicación. Esto complica la anemia. Los cambios megaloblásticos se pueden observar en la médula incluso sin cambios evidentes en el frotis de sangre periférica.

Las anomalías de la médula espinal consisten en una desmielinización de los cordones posterolaterales denominada degeneración combinada subaguda. Los nervios periféricos también pueden presentar desmielinización. Ésta finalmente causa la muerte celular, lo cual se evidencia en el examen histopatológico. Como las neuronas no se dividen, no existen otras nuevas para sustituir a las neuronas muertas.

Los datos de laboratorio incluyen aumento de deshidrogenasa láctica (LDH) y, algunas veces, de bilirrubina indirecta consistente con la hemólisis que tiene lugar en la médula ósea. La LDH se libera directamente a partir de eritrocitos hemolizados, y la hemoglobina libre se metaboliza a bilirrubina. Las concentraciones séricas de la vitamina B<sub>12</sub> están anormalmente disminuidas e indican estado de deficiencia. Los anticuerpos para el factor in-

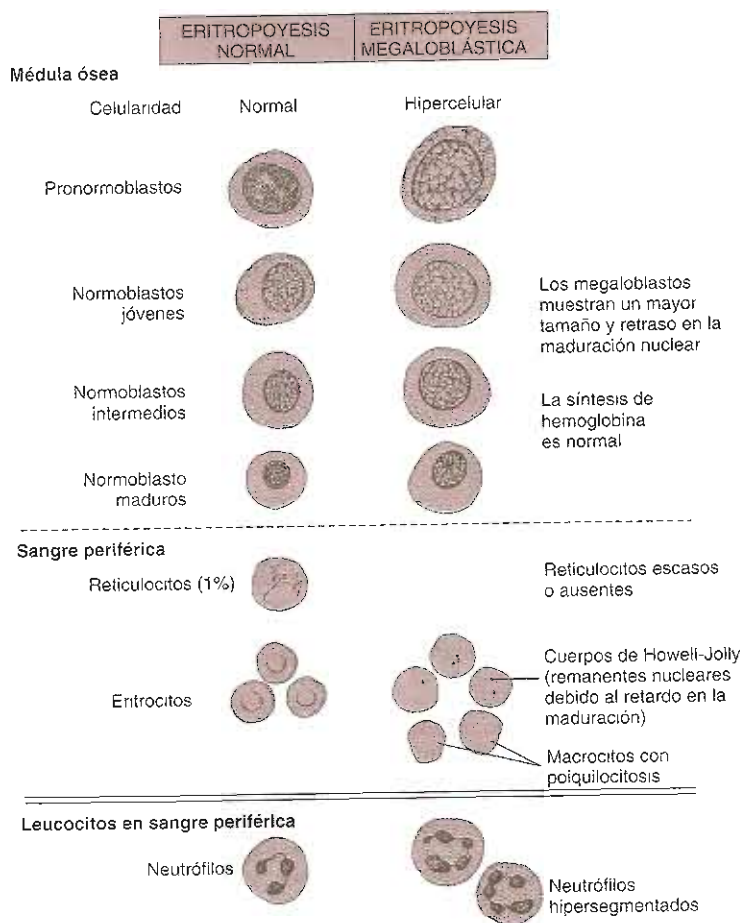


Figura 6-9. Hematopoyesis megaloblástica: cambios morfológicos visibles con examen microscópico de la médula ósea o de la sangre periférica. (Reproducida con autorización © de Chandrasoma P, Taylor CR. *Concise Pathology*, 3a ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, 1998. Derechos reservados por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

trínseco son por lo general detectables. Las elevaciones séricas del ácido metilmalónico y la homocisteína juntos (figura 6-8) son altamente predictivas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. La prueba de Schilling, que valora la absorción por vía oral de vitamina B<sub>12</sub> marcada radiactivamente, con o sin el factor intrínseco, debe realizarse después de reponer las reservas de cobalamina. Con esto se evalúa directamente el mecanismo de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

### Manifestaciones clínicas

La presentación clínica consiste en uno o más síntomas relacionados con la deficiencia subyacente. La anemia es la anomalía que se encuentra con mayor frecuencia y a menudo es intensa; pueden observarse concentraciones

de hemoglobina de 4 g/dL (menos de 33% de lo normal). Este grado de anemia se presenta rara vez con otras causas, como deficiencia de hierro. Por lo general, los síntomas incluyen fatiga, disnea o mareos, ya que la disminución de la masa eritrocitaria equivale a la disminución de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La insuficiencia cardíaca congestiva de gasto alto, con taquicardia y signos de insuficiencia ventricular izquierda es relativamente común (capítulo 10). Como las demandas de oxígeno son constantes (o aumentan con el ejercicio) y la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre disminuye, el aumento de gasto cardíaco es la única manera de conservar la oxigenación tisular en la anemia, es decir, la cantidad de veces por minuto que cada eritrocito se oxigena completamente en los pulmones. Sin embargo, eventualmente el ventrículo izquierdo presenta fallas.

No obstante, los síntomas pueden ser leves, ya que la anemia se presenta con lentitud por el gran almacenamiento hepático de vitamina B<sub>12</sub>. Los pacientes con anemia suelen adaptarse con el tiempo a los cambios lentos en la capacidad de transporte de oxígeno. Igual que en otras anemias, en la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se presentan los mismos cambios en el 2,3-DPG que estimulan la liberación de oxígeno a los tejidos a partir de la hemoglobina en los eritrocitos.

Los síntomas gastrointestinales son menos prevalentes e incluyen malabsorción, emaciación muscular (rara), diarrea (más frecuente) y glositis (más frecuente). En este caso están ausentes las papilas linguales normales, no importa si la lengua está dolorosa, roja y como "de carne", o pálida y lisa.

Los síntomas neurológicos tienen menos probabilidad de mejorar con la terapéutica de reposición de vitamina B<sub>12</sub>. Igual que otras neuropatías que involucran pérdida de mielina en grandes nervios sensitivos periféricos, el entumecimiento y el hormiguelo (parestias) se presentan frecuentemente. La desmielinización y muerte de la neurona en los "cordones largos" posterolaterales de la médula espinal interfieren con la conducción al tallo encefálico, cerebelo y corteza sensitiva, de la información sobre la posición. Por tanto, los pacientes se quejan de pérdidas del equilibrio y coordinación. El examen puede manifestar deterioros de la propiocepción (sentido de posición) y sentido de vibración. Cuando la desmielinización involucra al encéfalo, también puede presentarse demencia verdadera. De manera significativa, pero un tanto inesperada, los síntomas neurológicos pueden presentarse en ausencia de cualquier cambio en el frotis de sangre periférica sugerente de anemia perniciosa.



## AUTOEVALUACIÓN

- Mencionar dos cofactores cruciales en la síntesis del DNA cuya deficiencia provoca anemia perniciosa. ¿Cuál es la vía bioquímica específica en la que participan?
- ¿Por qué se observan defectos neurológicos en la anemia perniciosa crónica?
- ¿Por qué los síntomas de la anemia perniciosa son relativamente leves?
- ¿Se necesitan los cambios en el frotis de sangre periférica para los efectos neurológicos de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>?

## TRASTORNOS LEUCOCITARIOS

### 1. TRASTORNOS MALIGNOS

Las anomalías más importantes del leucocito son los trastornos malignos leucemia y linfoma. Ambos se comentan en el capítulo 5.

### 2. NEUTROPENIA CÍCLICA

La neutropenia absoluta, caracterizada por cifras de neutrófilos menores de 1 500 a 2 000/ $\mu$ L (> 2 DE por debajo del promedio normal), es un problema frecuente en la medicina y puede deberse a una gran cantidad de entidades patológicas (cuadro 6-5). Sin embargo, la neutropenia cíclica es bastante rara. Es de interés debido a que ayuda a comprender la producción y función neutrófila. Se caracteriza por antecedentes de cifras de neutrófilos que llegan hasta 0, o casi 0, durante 3 a 5 días cada tres semanas y luego se recuperan.

#### Etiología

De manera clásica, la neutropenia cíclica de inicio en la niñez se debe a las mutaciones en el gen de una enzima única, la elastasa neutrófila. Existen aproximadamente 100 casos en la literatura, la mayor parte son compatibles con herencia dominante autosómica. Sin embargo, también se presentan casos esporádicos de adultos, que se asocian con mutaciones de elastasa neutrófila. No parece haber predilección racial o de preferencia de género en la incidencia.

#### Patogénesis

En personas sanas, la cifra de neutrófilos en la sangre es estable, lo cual refleja la existencia de una gran reserva de estos granulocitos almacenada en la médula. Esta gran reserva es necesaria, ya que el desarrollo completo en la médula ósea de un neutrófilo a partir de la célula madre toma casi dos semanas, a lo cual se agrega que la vida media en la sangre de un neutrófilo maduro es menor de 12 h.

En la neutropenia cíclica la reserva almacenada no es adecuada. Las mediciones diarias de la cifra de neutrófilos en la sangre manifiestan variaciones impresionantes en la cantidad (figura 6-10). Los estudios de la cinética del neutrófilo en pacientes afectados indican que el defecto consiste en la producción anormal, más que en la disposición anormal, de los neutrófilos. La producción de éstos acontece en ondas discretas, con la producción total inadecuada para conservar la reserva normal. Sin embargo, al parecer, los neutrófilos tienen una vida media normal una vez expulsados de la médula.

No se conoce la causa exacta de la relación entre las ondas cíclicas de maduración y la mutación de la elastasa neutrófila, pero las ondas son notablemente constantes en su periodo. Casi todos los pacientes tienen un ciclo entre 19 y 22 días, y el ciclo de cada uno permanece constante durante toda la vida. Sin embargo, y a pesar del nombre del trastorno, los neutrófilos no son el único elemento de la médula con ciclos. Las cifras de plaquetas y reticulocitos también tienen ciclos, con una duración igual a los correspondientes a los neutrófilos (figura 6-11); no obstante, y a diferencia de las cifras sanguíneas del neutrófilo, no se observan disminuciones clínicas importantes. Presuntamente esto se debe a que las vidas medias de estos elementos son mucho más largas que la del neutrófilo.



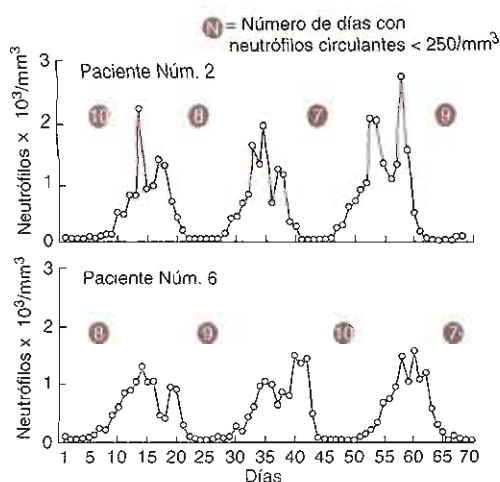


Figura 6-10. Cifra diaria de neutrófilos en sangre en dos pacientes con neutropenia cíclica. Todas las muestras se obtuvieron entre las 7:00 y las 8:00 horas todos los días. (Reproducida con autorización de Wright DG *et al.*: Human cyclic neutropenia. *Medicine* 1981;60:1.)

Debido a la observación de los ciclos en múltiples líneas celulares se cree que las mutaciones de elastasa neutrófila aceleran el proceso de apoptosis (muerte celular programada) en las células madre tempranas a menos que sean "rescatadas" por G-CSF. Alguna evidencia sugiere que la elastasa neutrófila puede antagonizar la acción del G-CSF, pero la relación de la elastasa neutrófila mutada con la acción del G-CSF en la neutropenia cíclica no está bien entendida.

El apoyo clínico para este modelo proviene de las observaciones de que la administración de dosis farmacológicas del G-CSF (filgrastim) a personas afectadas causa tres efectos interesantes, los cuales de manera parcial superan el problema. El primero fue que a pesar de continuar los ciclos, las cifras promedio se incrementaron en todo el ciclo, de manera que los pacientes rara vez estuvieron neutropénicos. El segundo consistió en una disminución inmediata del periodo del ciclo de 21 a 14 días.

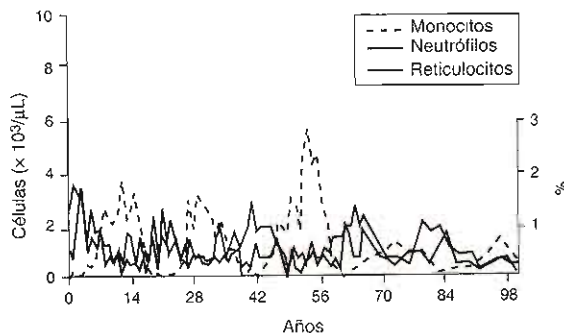


Figura 6-11. Variación cíclica regular de los monocitos, reticulocitos y neutrófilos en un paciente con neutropenia cíclica. Tener en cuenta que los monocitos y reticulocitos tienden a elevarse cuando disminuyen los neutrófilos. (Modificada y reproducida, con autorización de Dale D, Hammond WP: Cyclic neutropenia: A clinical review. *Blood Rev* 1988;2:178.)

El tercero fue el cambio concomitante de las fluctuaciones en otras líneas celulares; el periodo del ciclo también disminuyó a 14 días, lo que sugiere que una célula madre temprana es, en realidad, la parte fundamental del padecimiento. Sin embargo, el hecho de que los ciclos no desaparezcan demuestra que quedan por descubrir otras anomalías. Esto también sugiere la posibilidad, en personas sanas, de un sistema de ciclos inherente a todas las células madre modulado mediante múltiples citocinas en la médula.

## Patología

Las características patológicas de la neutropenia cíclica se observan sobre todo en el laboratorio. El frotis de sangre periférica parece normal, excepto por la escasez de neutrófilos, maduros e inmaduros, durante el pico de cada ciclo. Los neutrófilos individuales son normales. Sin embargo, la médula ósea tiene diferencias impresionantes según el día del ciclo en el cual se examine. Durante el pico de cada ciclo aumenta la cantidad de precursores mieloides tempranos, como los promielocitos y mielocitos, y los neutrófilos maduros son pocos. Este cuadro es similar al que se observa en la leucemia aguda, pero 10 días después, conforme aumenta la cifra de neutrófilos circulantes, la médula aparece completamente normal.

## Manifestaciones clínicas

En general, la neutropenia por cualquier causa coloca a los pacientes en riesgo de infecciones bacterianas graves casi siempre por microorganismos entéricos, como consecuencia de la alteración en las defensas del huésped en el tracto gastrointestinal. Esto es especialmente cierto cuando la neutropenia se debe a la administración de quimioterapéuticos, ya que la quimioterapia también afecta el recubrimiento del tubo digestivo. Los neutrófilos, con su capacidad para ingerir bacterias y liberar enzimas tóxicas y radicales libres oxidantes en los sitios de infección, normalmente sirven como la primera línea de defensa del huésped contra las bacterias que habitan en el intestino. Si la neutropenia dura varios días, tales pacientes también están en riesgo de infecciones micóticas; esto se debe a que los hongos necesitan más tiempo

para reproducirse e invadir el torrente sanguíneo. Las infecciones de cualquier tipo sin tratamiento pueden llegar a ser rápidamente mortales, en particular si la cifra de neutrófilos es menor de 250/ $\mu$ L.

Por tanto, en la neutropenia cíclica deben esperarse infecciones recidivantes, y se han informado defunciones debidas a microorganismos intestinales. Cada ciclo se caracteriza por malestar y fiebre coincidentes con el momento de disminución de la cifra de neutrófilos. Casi siempre se presenta linfadenopatía cervical, así como úlceras bucales. Estos síntomas suelen durar alrededor de cinco días y luego desaparecen hasta el ciclo siguiente.

Por lo regular, es posible pronosticar el sitio de presentación de las infecciones. Las más comunes son las de la piel, en especial los abscesos piógenos pequeños y superficiales (furunculosis) o invasión bacteriana de la dermis o epidermis (celulitis), y responden a la terapéutica antibiótica con pocas secuelas. El siguiente sitio más frecuente de infección son las encías y en casi 50% de los pacientes es evidente la gingivitis crónica. Este problema también mejora notablemente cuando los pacientes reciben tratamiento con filgrastim. Otras infecciones no son frecuentes, pero cualquier paciente neutropénico está en riesgo de infección por los microorganismos residentes en el sistema gastrointestinal. En los pocos enfermos que han necesitado cirugía abdominal durante la neutropenia se han observado úlceras similares a las bucales; esta destrucción de la barrera mucosa normal presuntamente facilita el ingreso de las bacterias intestinales al torrente sanguíneo. Como el período de mayor susceptibilidad a la infección es de sólo algunos días en cada ciclo, la mayoría de los pacientes crece y se desarrolla con normalidad.



## AUTOEVALUACIÓN

19. ¿Cuánto tarda en desarrollarse un neutrófilo a partir de una célula madre en la médula ósea? Una vez completamente maduro, ¿cuál es su vida media?
20. ¿En qué grado de neutropenia se incrementa drásticamente la incidencia de infección?
21. ¿Cuáles son los sitios y tipos de infecciones observados en pacientes neutropénicos?
22. ¿Cuál es la probable anomalía subyacente en la neutropenia cíclica?

## TRASTORNOS PLAQUETARIOS

### 1. TROMBOCITOPENIA INMUNITARIA ASOCIADA CON FÁRMACOS

#### Etiología

La trombocitopenia, definida como la presencia de concentraciones plaquetarias por abajo del intervalo normal, es una anomalía que se observa con frecuencia.

Aunque existen muchas causas (cuadro 6-7), en casi todos los casos es necesario considerar la posibilidad de una trombocitopenia inmunitaria inducida por fármacos.

Muchos fármacos se han asociado con este fenómeno; los más comunes se listan en el cuadro 6-9; no hay propiedades específicas comunes, aunque tienden a unirse con un grupo restringido de glucoproteínas de membrana plaquetaria, en especial gpIIb/IIIa. En la práctica, la relación entre un medicamento determinado y la trombocitopenia por lo general se realiza clínicamente más que mediante pruebas específicas: el fármaco sospechoso se interrumpe y la cifra de plaquetas se recupera en pocos días. Rara vez se realiza una nueva administración con el fármaco, pero en este caso casi siempre se reproduce trombocitopenia.

La heparina es la causa más importante de trombocitopenia debido a su frecuente utilización en pacientes hospitalizados y a que necesita vigilancia reiterada de la biometría hemática. Por tanto, la fisiopatología de la trombocitopenia inducida por heparina también es la más descrita. Entre 1 y 5% de los pacientes tratados con heparina desarrollan trombocitopenia, aunque pocos presentan complicaciones clínicamente importantes.

#### Patogénesis

Aunque desde hace decenios se sabe que el fenómeno de la trombocitopenia inducida por fármacos es de natura-

**Cuadro 6-9. Fármacos comunes capaces de producir trombocitopenia**

Ácido valproico	Heparina
Abciximab	Hidroclorotiazida
Acetaminofén	Indinavir
Acetazolamida	Interferón $\alpha$
Ácido acetilsalicílico	Medios de contraste yodados
Alopurinol	Metildopa
Amiodarona	Ondansetrón
Anfotericina B	Penicilinas
Atarvastatina	Pentoxifilina
Captopril	Prednisona
Carbamazepina	Procainamida
Cefalosporina	Quinidina
Clorotalidona	Quinina
Clorotiazida	Ranitidina
Cimetidina	Rifampicina
Clopidrogel	Sales de oro
Cocaína	Sulfonamidas (antibióticos e hipoglucémicos)
Danazol	Ticlopidina
Digoxina	Vancomicina
Etanol	
Famotidina	
Fenitoína	
Fenotiazinas	
Fluconazol	
Furosemida	

leza inmunitaria, los mecanismos específicos aún son motivo de controversia. Los anticuerpos están claramente involucrados y la unión de éstos con las plaquetas destruye a estas últimas, por lo general como consecuencia del reconocimiento de las plaquetas como anormales en el bazo. Éste actúa como el principal "filtro sanguíneo" y retira las plaquetas y eritrocitos anormales. El retiro de plaquetas por parte del bazo también ocurre en trombocitopenias autoinmunitarias (idiopáticas), las cuales también son relativamente comunes y difíciles de distinguir por medios clínicos de la trombocitopenia inducida por fármacos.

En el laboratorio, los anticuerpos necesitan el fármaco para unir las plaquetas, lo cual sugiere que éste se une a algún componente plaquetario, haciendo antigénica la nueva combinación. Sin embargo, algún anticuerpo unido a las plaquetas no puede ser inhibido de manera competitiva a causa de la cantidad excesiva de fármaco libre en el tubo de ensayo. Esto indica la formación de algunos anticuerpos que no se unen a las plaquetas mediante los fragmentos Fab específicos del antígeno de éstas, sino más bien por las porciones Fc comunes, los receptores Fc están definitivamente presentes en las plaquetas.

En el caso de la heparina es evidente el enlace a una proteína plaquetaria, el factor 4 de la plaqueta (PF4), que reside en los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y se libera con la activación de éstas. El factor se enlaza de regreso a la superficie plaquetaria mediante una molécula específica del receptor PF4, incrementando todavía más la activación plaquetaria. También se une con gran afinidad a la heparina y a las moléculas de glucosaminoglucanos similares a la heparina presentes en el endotelio vascular. En la actualidad se sabe que la combinación de la heparina con el PF4 es el estímulo antigénico que provoca la producción de IgG dirigida contra tal combinación.

Estos anticuerpos se presentan en casi 5% de los pacientes tratados con heparina; en casi 50% de estos pacientes la IgG es clínicamente relevante y causa trombocitopenia, la cual comienza aproximadamente cuatro días después de iniciar el tratamiento con heparina. En la mayoría de los pacientes trombocitopénicos, la IgG se une al complejo heparina-PF4 en la sangre, una vez que éste ha sido previamente liberado por la propia heparina (un agregante plaquetario débil por sí mismo) o por otros estímulos. Este nuevo complejo (IgG-heparina-PF4) puede unirse a las plaquetas mediante el receptor Fc de la plaqueta (que podría unir el extremo IgG) o al receptor del PF4 (figura 6-12). Este enlace puede provocar la destrucción esplénica de las plaquetas o la activación y el consumo de éstas.

El primero de estos fenómenos origina la trombocitopenia sola, y la cifra de plaquetas disminuye con pocas secuelas. Sin embargo, el segundo fenómeno tiene resultados clínicos más interesantes. Como cada extremo de la molécula IgG-heparina-PF4 puede enlazar a una plaqueta, es posible que las plaquetas queden unidas por un enlace cruzado mediante una sola molécula. Una plaqueta podría unirse mediante la interacción entre el receptor Fc y la IgG, la otra mediante la interacción entre

el PF4 y su receptor. Muchas plaquetas podrían actuar y dar lugar a la agregación plaquetaria y, como resultado, a la activación de las plaquetas. Clínicamente, esto disminuye la cantidad de plaquetas circulantes y produce trombocitopenia, pero también puede crear trombos en el sitio de la activación. Por tanto, a pesar de que la heparina es el anticoagulante de utilización más común, en este caso puede realmente provocar coagulación. Además, la activación plaquetaria mediante este mecanismo incrementa los PF4 circulantes, los cuales pueden enlazar más heparina y continuar el ciclo. El exceso de PF4 también puede unirse a la superficie endotelial por los glucosaminoglucanos similares a la heparina descritos antes. Por tanto, es posible que los anticuerpos contra el complejo heparina-PF4 puedan enlazarse también a las células endoteliales, y así lesionar la célula endotelial, y aumentar todavía más el riesgo de trombosis local generando el factor tisular y, finalmente, trombina. Por último, hay ciertos datos de que los macrófagos pueden liberar factor tisular en respuesta a estos anticuerpos, estimulando la cascada de coagulación. Este síndrome se denomina trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina.

## Patología

El frotis de sangre periférica no es demasiado anormal a menos que la cifra de plaquetas esté por abajo de 75 000/ $\mu$ L, y por lo general la anomalía sólo se encuentra en las relativamente pocas plaquetas observadas. Sin embargo, la morfología plaquetaria suele ser normal, aunque pueden observarse plaquetas grandes. Éstas son menos maduras y son una compensación de la médula ósea para la disminución en la cifra de plaquetas periféricas, con un incremento en la producción de plaquetas a partir de los megacariocitos. Si bien los fármacos, en particular la heparina, pueden producir agregación plaquetaria *in vivo* e *in vitro*, esto no es evidente en el frotis de sangre.

Por lo general la médula ósea, aparece normal, aunque la cantidad de megacariocitos puede estar relativamente aumentada, quizá como reflejo del intento para incrementar la cantidad de plaquetas (fragmentos de megacariocitos) en la circulación. Sin embargo, en algunos casos de trombocitopenia mediada por procesos inmunitarios disminuye la cantidad de megacariocitos. Hay muchas hipótesis sobre la razón de esto, pero el significado más probable es que la combinación antigénica de la proteína fármaco-plaqueta también acontece en los megacariocitos, de manera que éstos, igual que las plaquetas en la sangre periférica, son destruidos inmunitariamente; en esta destrucción no participaría el bazo, pero en su lugar se necesitaría la muerte celular dependiente de anticuerpo.

En pacientes que desarrollan trombocitopenia y trombosis inducida por heparina, se observan trombos relativamente abundantes en plaquetas, en comparación con los "típicos" trombos observados en otras situaciones; y se describen como "coágulos blancos". Además, los trombos tienen más probabilidades de ser arteriales, en

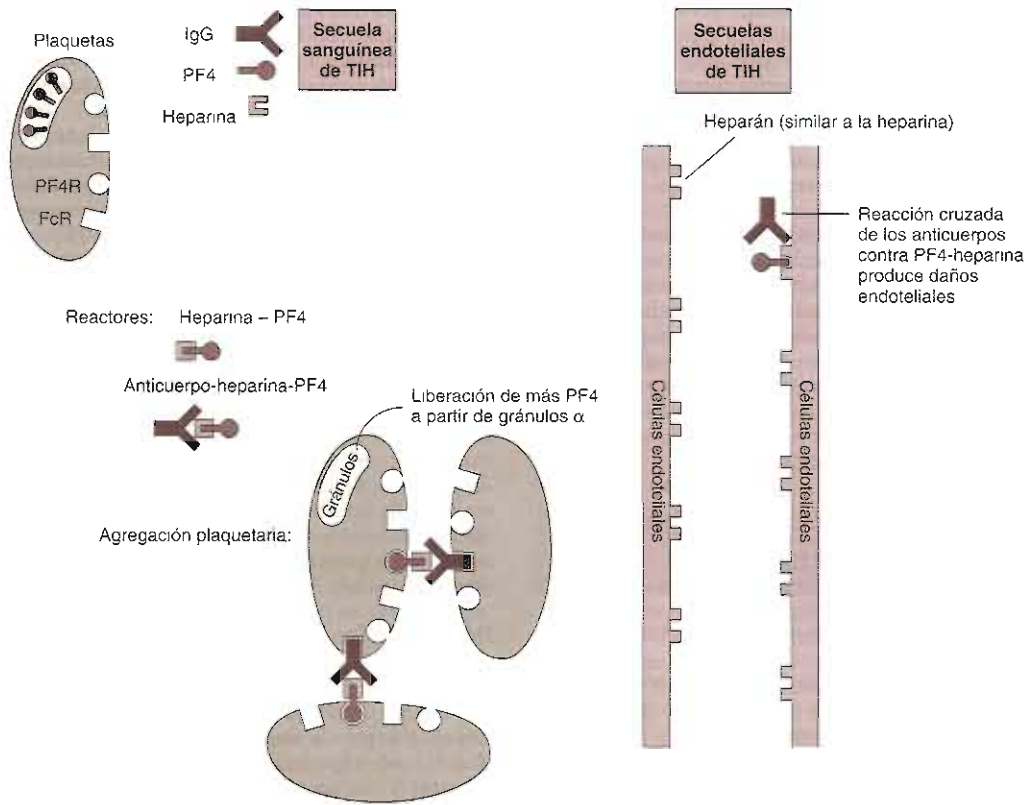


Figura 6-12. Patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina (TIH). La IgG es el autoanticuerpo contra el complejo heparina-PF4. Las plaquetas pueden unirse entre sí y activarse mediante la interacción entre el receptor IgG-Fc, o de la interacción entre el receptor PF4-PF4, o ambas. De esta manera se promueve la agregación y formación del trombo. Además, la IgG puede enlazar a la célula endotelial mediante el complejo heparán-PF4 y producir lesión vascular, la cual también el trombo.

tanto que la mayor parte de los trombos típicos se localizan en las venas profundas (véase después).

### Manifestaciones clínicas

A pesar de que en la trombocitopenia mediada inmunitariamente la cifra de plaquetas puede ser muy baja (< 10 000/ $\mu$ L, comparada con un valor normal superior a 150 000/ $\mu$ L), la hemorragia significativa es poco frecuente. Es más común la aparición de equimosis con el mínimo traumatismo. Con una cifra de plaquetas inferior a 5 000/ $\mu$ L, en la piel o en las mucosas se presentan hemorragias puntiformes (petequias) espontáneas. Estas lesiones se autolimitan porque los factores de coagulación se conservan intactos, y sólo se requiere una pequeña cantidad de plaquetas agregadas para el suministro adecuado de fosfolípidos para producir la cascada de la coagulación.

La interrelación entre la probabilidad de hemorragia y la cifra de plaquetas no es lineal. La prueba de tiempo de sangrado utilizada clínicamente para evaluar la fun-

ción plaquetaria no empieza a prolongarse anormalmente sino hasta que la cifra de plaquetas es menor de 90 000/ $\mu$ L. La hemorragia espontánea no es probable con cifras plaquetarias por arriba de 20 000/ $\mu$ L, pero todavía se presenta con poca frecuencia con cifras superiores a 5 000/ $\mu$ L. Esto permitiría suponer que los pacientes no tienen otras anomalías de la hemostasia, lo cual no siempre es verdad. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico inhibe la agregación plaquetaria e incrementa la probabilidad de hemorragia. Cuando ésta se debe a una trombocitopenia, lo más frecuente es que tenga lugar en las mucosas o en la superficie de la piel. Por lo común esto se presenta como hemorragia nasal (epistaxis), pero es posible observar hemorragias de encías, tracto gastrointestinal o incluso de la mucosa vesical.

Sin embargo, como se mencionó, con una trombocitopenia inmunitaria por heparina, es posible una coagulación paradójica en vez de la hemorragia. Esto puede producir un cuadro muy confuso, ya que la heparina puede haberse administrado como terapéutica para otra trombosis; puede ser difícil saber si la nueva trombosis es

una extensión del coágulo inicial o un coágulo nuevo atribuible a la heparina; sin embargo, la presencia concomitante de trombocitopenia proporciona un indicio.

En el caso de trombocitopenia y trombosis inducidas por heparina, la manifestación clínica de la nueva trombosis dependerá del sitio del trombo. La mayor parte de los estudios sobre este trastorno sugieren que la trombosis se presenta en el sitio de la lesión o anomalía vasculares previas. Por tanto, en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica, las trombosis arteriales son más frecuentes que en cualquier otro trastorno trombótico. Los enfermos inician con dolor intenso, por lo general en una extremidad fría y pálida. Es posible la ausencia de pulsos, lo que puede poner en peligro la vida o, al menos, la extremidad, ya que se suprime el flujo de oxígeno hacia la parte afectada, y pueden necesitarse el retiro urgente del coágulo o la cirugía para derivación vascular. También aparecen coágulos venosos, como los coágulos venosos típicos (véase después).



### AUTOEVALUACIÓN

23. ¿Cuál es la categoría que más causa trombocitopenia?
24. ¿Cuál es la proteína plaquetaria cuyos anticuerpos están involucrados en la patogénesis de la trombocitopenia inducida por heparina?
25. ¿Cuál es el mecanismo mediante el cual la trombocitopenia inducida por heparina en realidad incrementa la formación del coágulo?
26. ¿Cuál es la razón de la poca frecuencia de hemorragia abundante en la trombocitopenia inducida por fármaco?

## TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

### 1. ESTADOS HEREDITARIOS DE HIPERCOAGULABILIDAD

#### Etiología

La formación de coágulos sanguíneos vasculares es claramente anormal, ya que el sistema de coagulación en los mamíferos se encuentra en retroalimentación de manera positiva y negativa por demasiados factores. A pesar de esto, existen diversas enfermedades que causan coagulación anormal (trombosis). Los estados anormales de la coagulación pueden ser primarios, como en las anomalías debidas a predisposiciones genéticas que afectan los factores de coagulación en sí, o secundarios; es decir, adquiridos; por cambios en los factores de coagulación, vasos sanguíneos, o en el flujo sanguíneo.

Tal como el patólogo Virchow mencionó hace más de 150 años, existen tres posibles contribuyentes a la formación de un coágulo anormal (trombos): disminución

del flujo sanguíneo, lesión vascular o inflamación del sitio y cambios en las propiedades intrínsecas de la sangre. Los cambios fisiológicos persistentes en cualquiera de estos tres factores (triada de Virchow) se mencionan como los "estados de hipercoagulabilidad".

Todos los estados de hipercoagulabilidad primarios o hereditarios son defectos genéticos autosómicos dominantes. Esto significa que se afectan los portadores (heterocigotos). Excepto la hiperprotrombinemia, todos conducen a disminuciones moderadas (50%) en las concentraciones de estos factores relevantes. A pesar de la disminución relativamente leve, las personas afectadas están predispuestas a una trombosis anormal. Estos trastornos son poco frecuentes en la población general, pero explican un porcentaje importante de los pacientes jóvenes con trombosis, quienes buscan atención médica. Los estados específicos por comentar son resistencia de la proteína C activa (anormalidad que se encuentra con mayor frecuencia), deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III y anomalía de la protrombina 20210 AG. La hiperhomocistinemia, una metabolopatía congénita, también es un estado de hipercoagulación hereditario, pero como afecta la cascada de la coagulación no se revisa aquí.

### Patogénesis

En la cascada de la coagulación, el factor V activado (Va) desempeña una función importante (figura 6-13); es indispensable para la importante activación del factor X (Xa), el cual es fundamental en toda la cascada. Por tanto, el factor Va es un excelente punto de control negativo de manera que una vez que ha comenzado la formación del coágulo, ésta no continúa sin verificación.

La proteína C es el inhibidor principal del factor Va; por tanto, aunque ésta es un factor anticoagulante,

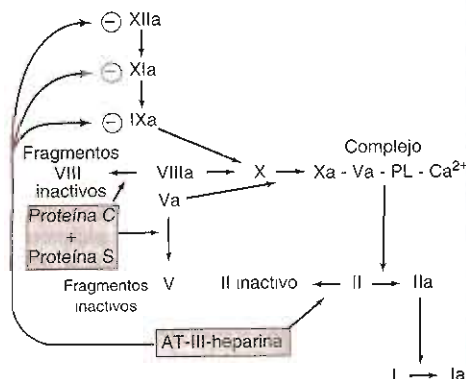


Figura 6-13. Función central del factor V en el control de la cascada de la coagulación, y acción de cada uno de los factores de control negativo proteína S, proteína C y antitrombina III se muestran en color.

producción puede estar en relación con la  $\gamma$  carboxilación dependiente de vitamina K; exactamente igual que los factores II, VII, IX y X de la coagulación. La proteína C, una vez activada por el coágulo que genera trombina, escinde el factor Va en una variante inactiva, y con esto se hace más lenta la activación del factor X. Sin embargo, por sí misma la proteína C sólo influye débilmente sobre el factor Va; el efecto negativo de la proteína C sobre el factor Va se refuerza mediante un cofactor proenzimático, la proteína S.

No obstante, el factor V no es el único que proporciona un punto de control negativo. La proteína C también inhibe al factor VIII activado, y los factores II, IX, X, XI y XII (las proteasas de serina) se inhiben con una molécula diferente, la antitrombina III (AT-III). La propia acción de la AT-III también está regulada y es sumamente dependiente de la unión de un acelerador (la heparina) o de moléculas similares presentes en abundancia a lo largo de las células endoteliales que recubren la vasculatura. Datos recientes sugieren que la AT-III también puede inhibir el complejo de factor VII-factor tisular.

El hecho de que las deficiencias de actividades de las proteínas C y S, y de la antitrombina III produzcan trombosis clínica significativa, demuestra un concepto importante: los estados de hipercoagulabilidad se caracterizan por una inadecuada actividad anticoagulante, más que por la sobreproducción de actividad procoagulante.

#### A. Resistencia a la proteína C activada

La resistencia a la proteína C activada es el estado de hipercoagulabilidad hereditario más frecuente, con hasta 2-5% de la población general heterocigota para esta anomalía. Se encuentra que hasta 25% de los pacientes que presentan trombosis venosa sin un evento iniciador tiene resistencia a la proteína C activada en series grandes de pacientes. La mayor parte de los casos se deben a una sola mutación de un par de bases del DNA en el gen del factor V, mutación en la cual la guanina (G) se sustituye con una adenina (A). Este único cambio de base sustituye el aminoácido glutamina por una arginina en la posición 506, y el factor V alterado se menciona como "factor V de Leiden", en honor a la ciudad de los Países Bajos donde se descubrió. Este cambio de aminoácido modifica la conformación tridimensional del sitio de escisión dentro del factor Va, una vez que a éste se enlaza la proteína C activada para su inactivación. Por tanto, las moléculas del factor Va pueden continuar incrementando la conversión de la protrombina en trombina (factor IIa), a cargo del factor Xa, y no se inhibe la coagulación.

#### B. Deficiencia de proteína C

Quizá la deficiencia de proteína C sea muy común, con una población de heterocigotos de hasta 1:200 personas. Como se mencionó antes, la proteína C inactiva los factores Va y VIIIa, pero necesita la proteína S para cumplir su acción. La proteína C también depende del fosfolípido plaquetario y del calcio. En la deficiencia de esta proteína hay una menor inhibición del complejo de la protrombinasa, lo cual da lugar a la formación irrestricta del coágulo. Normalmente algo de la trombina generada en la

cascada se une a una proteína de la célula endotelial (la trombosmodulina) y este complejo activa en primer lugar a la proteína C. Por tanto, en la deficiencia de proteína C se pierde esta "asa de retroalimentación negativa".

Sin embargo, a diferencia de la anomalía del factor V de Leiden, la deficiencia de proteína C no es una enfermedad única. En diferentes familias se presentan alteraciones cualitativas y cuantitativas.

#### C. Deficiencia de proteína S

La deficiencia de proteína S también es un trastorno heterogéneo poco frecuente. Lo más común es encontrar cantidades anormales de proteína S normal, pero también existen anomalías en la estructura de esta proteína. En la cascada de la coagulación, cuando los factores Va y Xa forman un complejo, el sitio de inactivación en el factor Va se "oculta" por la acción de la proteína C. La proteína S, sin ser en sí una proteasa, expone el sitio de manera que la proteína C pueda cortar el Va. Como la proteína S es tan importante, la deficiencia de ésta también da origen a la acción procoagulante no regulada del factor Xa.

#### D. Deficiencia de antitrombina III

La deficiencia de antitrombina III (AT-III) es menos frecuente que cualquiera de los trastornos comentados antes, con una prevalencia de uno en varios miles. La AT-III enlaza e inhibe a la trombina (de ahí su nombre), pero también a las variantes activadas de los factores IX, X, XI y XII y posiblemente el complejo del factor VII también. A diferencia de la escisión proteolítica del factor Va a cargo de la proteína C, la AT-III enlaza a cada factor y bloquea directamente la actividad de éstos; no es una enzima. Esta acción se acelera, hasta 2 000 veces, de una manera reversible mediante la molécula anticoagulante de la heparina. Por tanto, en la deficiencia de la AT-III se desequilibran múltiples etapas de coagulación, y la cascada de coagulación puede proceder sin restricciones. Igual que en las deficiencias de las proteínas S y C, en una familia particular puede presentarse un defecto cuantitativo o cualitativo de la AT-III, y dar origen al mismo síndrome clínico.

#### E. Hiperprotrombinemia

Una mutación en la región no traducida del gen de la protrombina (una sola mutación en un par de bases, denominada 20210 AG) se relaciona con incremento de concentraciones plasmáticas de protrombina y aumento del riesgo de trombosis. Presuntamente esto genera exceso de protrombina cuando se activa el complejo de la protrombinasa. Quizá este padecimiento es el segundo estado de hipercoagulabilidad más frecuente después del factor V de Leiden. Es la primera trombofilia asociada con sobreproducción de factores procoagulantes.

#### Patología

Las características patológicas (macroscópicas y microscópicas) de los trombos en los estados de hipercoagulabilidad son indiferenciables de las de personas

genéticamente normales, excepto que con los estados de hipercoagulabilidad se tienen más probabilidades de presentar un coágulo en sitios poco comunes. (Véase Manifestaciones clínicas, después.)

La mayor parte de las características patológicas de los estados de hipercoagulabilidad hereditarios son anomalías de laboratorio, y los hallazgos dependen de la prueba solicitada. En la evaluación de pacientes con sospecha de presentar este estado existen dos tipos básicos de anomalías de laboratorio. El primer tipo es cuantitativo: análisis inmunitarios específicos pueden definir las cantidades relativas de proteína C, proteína S, antitrombina III o fibrinógeno presentes en el suero de una persona determinada, pero estas pruebas no evalúan la función de estas moléculas. El segundo tipo es cualitativo: los análisis de la actividad (más que cantidad) de las proteínas C o S determinan la capacidad (o incapacidad) de la proteína C o S del paciente para prolongar el tiempo de coagulación *in vitro*. La resistencia a la proteína C activada puede evaluarse mediante un análisis diferente de la coagulación, pero por lo general la presencia de mutación específica en el factor V de Leiden se valora mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya que se conoce la secuencia completa de la molécula. Esta reacción también se utiliza para detectar la anomalía de 20210 AG de la protrombina. Las concentraciones de protrombina también pueden medirse y éstas se encuentran consistentemente en el percentil más alto de los valores encontrados para protrombina.

### Manifestaciones clínicas

La mayor parte de los eventos tromboembólicos enfrentados en la práctica clínica son secundarios, no primarios. Por lo general, los pacientes presentan coágulos en las venas profundas de las piernas por dos razones: 1) debido al flujo sanguíneo lento (venas de gran capacidad y flujo lento) comparado con otros sitios, principalmente durante la inactividad (confinamiento en cama después de cirugía o por un padecimiento); y 2) debido a que las extremidades tienen más probabilidades de recibir una lesión que el tronco. El traumatismo produce compresión del vaso sanguíneo o lesión; por tanto, en las piernas se observan con mayor facilidad dos de los elementos de la tríada de Virchow que en cualquier otra parte.

Estos coágulos venosos en las piernas (comúnmente mencionados como trombosis venosa profunda, o TVP), por lo general se presentan con dolor, tumefacción y enrojecimiento por debajo del nivel del trombo, con pulsos arteriales y perfusión distal de la extremidad normales. Debido al bloqueo en estos vasos de gran capacidad del retorno sanguíneo a la circulación central, las venas colaterales superficiales subcutáneas pueden ser muy notables y estar engrosadas. La tumefacción es mecánica, ya que el flujo sanguíneo arterial continúa normalmente hacia la extremidad, al tiempo que se compromete el retorno venoso y esto provoca congestión. El dolor se presenta principalmente como resultado de la tumefacción, pero también puede ser consecuencia de la acumu-

lación de ácido láctico en los músculos de las piernas. Esto sucede cuando la presión en las piernas se incrementa hasta el punto en que compromete tanto el flujo sanguíneo arterial como el suministro adecuado de oxígeno a estos músculos.

La embolia pulmonar, fuente principal de morbilidad y mortalidad después de la TVP de la extremidad inferior, por lo general se presenta con acortamiento de la respiración de inicio súbito, hipoxemia y antecedentes sugerentes de una TVP inicial que ya se ha roto y migrado a través del lado derecho del corazón hacia el sistema arterial pulmonar. La presencia de coágulos impide el flujo sanguíneo desde el corazón a una parte del pulmón; por tanto, la sangre que regresa al corazón no está completamente oxigenada. El grado de hipoxemia en el paciente depende de la intensidad del bloqueo del flujo sanguíneo y de la presencia de una enfermedad pulmonar subyacente.

Las presentaciones clínicas de todos los estados de hipercoagulabilidad son similares, pero existen algunas diferencias interesantes. La TVP tiende a presentarse (sea o no por un estado de hipercoagulabilidad) en pacientes con antecedentes de traumatismo, embarazo, empleo de anticonceptivos orales, o inmovilidad, pero raramente en adolescentes y adultos jóvenes. Los estados de hipercoagulabilidad hereditarios se sospechan en quienes presentan un evento tromboembólico, por lo general debido a su juventud o a coágulos recidivantes. Por supuesto que los eventos que acontecen sin algún riesgo específico son los más sospechosos. Debido al patrón dominante de herencia, la sospecha surge cuando otros miembros de la familia han presentado problemas de coagulación, y esto resalta la importancia de considerar antecedentes familiares.

A pesar de las diferentes anomalías de la coagulación, la mayor parte de las trombosis se presentan en sitios "habituales", es decir, venas profundas de las piernas, con o sin embolia pulmonar. Sin embargo, otros sitios poco frecuentes son mucho más probables en quienes no presentan trastornos subyacentes de la coagulación, como seno sagital del cráneo o las venas mesentéricas en el abdomen. A pesar de la propensión a los coágulos, las trombosis arteriales son muy raras.

Es interesante que no todos los pacientes, quizá siquiera la mayoría, con un estado de hipercoagulabilidad hereditario desarrollen trombosis sintomáticas; en los heterocigotos esto es particularmente cierto. Cada trastorno es ligeramente diferente, quizá debido a la redundancia de factores en la cascada de coagulación. Es probable que la penetrancia de cada estado varíe en pacientes individuales debido a otros factores todavía no comprendidos. Por esta razón, muchas personas buscan atención médica con un coágulo que aparece en un sitio "acostumbrado" con un factor de riesgo "típico" haber tenido una lesión, extremidad inmóvil, cirugía o embarazo.

Las deficiencias homocigotas de las proteínas C o S parecen tener la mayor probabilidad de producir un trastorno. Ambos padecimientos suelen causar trombosis, la cual a menudo conduce a la muerte en etapas tempranas.

de la vida (púrpura neonatal fulminante), aunque algunos pacientes pueden no presentarla hasta la adolescencia, incluso con estos defectos intensos. Los heterocigotos para la deficiencia de proteína C en realidad tienen una probabilidad baja de desarrollar trombosis en el transcurso de sus vidas, aunque tienen cerca de seis veces más probabilidades de presentarla que el resto de la población general. Una propensión similar es válida para los heterocigotos en el caso de la proteína S.

La deficiencia de antitrombina III es el siguiente defecto más importante en términos de probabilidad de desarrollar trombosis: con esta anomalía existe un riesgo de aproximadamente 85% de desarrollar un coágulo en el transcurso de la vida, incluso para los heterocigotos.

En el caso de resistencia a la proteína C activa, la situación también es compleja. Las proteínas C y S pueden cortar el factor VIIIa y la anomalía del factor V consiste en una insensibilidad relativa más que absoluta a la proteína C activa. También hay un control negativo de la cascada de coagulación en el paso del factor X por el factor inhibidor de la vía tisular (TFPI).

Es probable que los heterocigotos para la resistencia a la proteína C activa representen más de 33% de la totalidad de pacientes con trombosis familiar; sin embargo, el riesgo individual para desarrollar un coágulo es menor que con las deficiencias de proteínas S o C. Es aproximadamente cinco veces mayor que en las personas no afectadas.

Incluso el factor V de Leiden homocigoto no es una causa inevitable de trombosis. Se han descrito cuidadosamente familias donde las mujeres homocigotas han tenido repetidos embarazos sin dificultad. Esto es sorprendente, ya que el embarazo, un estado de hipercoagulabilidad en sí mismo, disminuye la concentración de la proteína S, y sería de esperarse que esto amplificara la resistencia a la proteína C. No obstante, los estudios de caso-testigo sugieren, para los homocigotos del factor V de Leiden, un incremento de 30 veces en el riesgo de trombosis en comparación con la población general.

Casi todas las personas con la mutación 20210 AG de la protrombina son heterocigotas, con un riesgo de trombosis alrededor de tres veces mayor que la población general.

## AUTOEVALUACIÓN

27. ¿En qué consiste la "tríada de Virchow" de los factores predisponentes a la formación de coágulos intravasculares?
28. ¿Cuáles son las proteínas cuya deficiencia puede causar trombosis clínicamente importante?
29. ¿Cuál es la base de la resistencia a la proteína C activada?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

### CASO 16

Un varón de 65 años de edad anteriormente sano acude con síntomas de fatiga de tres meses de evolución. El interrogatorio muestra debilidad difusa y disnea cuando camina cuesta arriba o sube más de un tramo de escaleras. Todos los síntomas han empeorado lentamente con el paso del tiempo. No hay otros síntomas, y el interrogatorio por aparatos y sistemas es por lo demás negativo. El paciente no tiene antecedentes patológicos, sociales o familiares de importancia. En la exploración física se observa pálido con signos vitales normales. La exploración física es normal excepto durante el examen rectal, en el cual se encuentran evacuaciones oscuras con resultado positivo en la prueba de guayaco (sugiere presencia de sangre en heces). Una biometría hemática muestra anemia.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es la forma más probable de anemia en este varón? ¿Cuál es la causa subyacente probable?
- B. ¿Cuál es el mecanismo por el cual este trastorno produce anemia?
- C. ¿Qué podría observarse en un frotis de sangre periférica?
- D. ¿Qué otras pruebas pueden solicitarse para confirmar el diagnóstico?
- E. ¿Cuál es la fisiopatología de la fatiga, debilidad y disnea de este paciente? ¿Por qué está pálido?

### CASO 17

Una mujer afroamericana de 58 años de edad acude a la sala de urgencias por fatiga y debilidad progresiva de seis meses de evolución. Tiene disnea después de caminar varias cuadras. Al interrogatorio por aparatos y sistemas ella menciona diarrea leve. Ha tenido parestias intermitentes en las extremidades inferiores y pérdida del equilibrio cuando camina. Niega otros síntomas neurológicos o cardíacos y no tiene antecedentes de evacuaciones melénicas o sanguinolentas u otra fuente de pérdida sanguínea. A la exploración física se encontró taquicardia con 110 lpm; el resto de los signos vitales se encontraba en límites normales. En la exploración de cabeza y cuello llamaban la atención las conjuntivas pálidas y una lengua en fresa roja con ausencia de papilas. La exploración cardíaca mostró



ritmo cardíaco regular rápido con soplo sistólico 2/6 en el borde esternal izquierdo. La exploración pulmonar, abdominal y rectal fueron normales. La exploración neurológica mostró disminución de la sensibilidad al tacto ligero y vibración en las extremidades inferiores. Se solicitó la valoración por un hematólogo a causa del hematócrito bajo de esta paciente.

### Preguntas

- ¿Cuál es la deficiencia vitamínica que probablemente cause la anemia de esta mujer? ¿Cómo ocasionó esto la anemia?
- ¿Qué sería de esperarse en el frotis de sangre periférica? ¿Qué otras pruebas sanguíneas pueden solicitarse y qué resultados son de esperarse? ¿Qué pruebas podrían diferenciar entre varias causas de esta deficiencia vitamínica?
- El estudio diagnóstico muestra anemia perniciosa. ¿Cuál es la patogénesis de esta enfermedad? ¿Cuáles son los datos que apoyan un origen autoinmunitario?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de los síntomas de taquicardia, parestesias y alteración de la propiocepción de esta mujer?

### CASO 18

Un niño de seis años de edad es llevado a la sala de urgencias pediátricas. Su madre menciona tres días de evolución con malestar general y fiebre hasta 38.5 °C. No tiene otros síntomas. Los antecedentes patológicos muestran múltiples enfermedades febriles. Su madre dijo que "parecía que se enfermaba cada mes". En la exploración física llama la atención la linfadenopatía cervical y úlceras bucales. Las pruebas sanguíneas muestran recuento de neutrófilos de 200/μL. El paciente se hospitalizó y se solicitaron cultivos de sangre, orina y líquido cefalorraquídeo, y 48 h después sus recuentos de neutrófilos regresaron a cifras normales y fue dado de alta.

Regresó a la sala de urgencias unas cuantas semanas después con las mismas manifestaciones. El residente de pediatría lo hospitalizó para estudios adicionales por fiebre y neutropenia. Se sospechó el diagnóstico de neutropenia cíclica.

### Preguntas

- ¿Cuál es la probable patogénesis de la neutropenia cíclica? ¿Cuáles son los datos que apoyan esta teoría?
- ¿Qué manifestaciones de este caso apoyan el diagnóstico de neutropenia cíclica? ¿Cuál es la evolución clínica esperada?
- Asumiendo que el diagnóstico de neutropenia cíclica es correcto, ¿qué sería de esperarse en el frotis de sangre periférica? ¿Qué resultados reportaría el

examen de médula ósea en esta segunda hospitalización? ¿Cómo estará en dos semanas?

### CASO 19

Un varón de 36 años de edad fue hospitalizado después de sufrir múltiples fracturas en las extremidades inferiores al saltar de un edificio de tres pisos en un intento suicida. Sus fracturas requirieron cirugía. No tenía antecedentes patológicos de importancia. Los medicamentos que recibió en ese momento incluyeron morfina para el dolor y heparina subcutánea para profilaxis contra trombosis venosa profunda. Se solicitó valoración por un hematólogo por la disminución del recuento plaquetario. A la exploración física, el paciente tenía múltiples equimosis y tenía aparatos de yeso en ambas extremidades inferiores. La exploración era por lo demás normal. Las pruebas de laboratorio de varios días mostraban recuentos plaquetarios con cifras bajas, de 170 000/μL al momento de su hospitalización, y 30 000/μL cinco días después.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa más probable de la trombocitopenia de este varón?
- ¿Cuál es el mecanismo por el cual la heparina en ocasiones causa trombocitopenia?
- ¿Cuáles son las posibles consecuencias clínicas de la trombocitopenia de este paciente?

### CASO 20

Una mujer de 23 años de edad acude a la sala de urgencias por disnea de inicio agudo. Se asoció con dolor torácico del lado derecho, el cual se incrementaba durante la respiración. Negó fiebre, escalofríos, tos u otros síntomas respiratorios. Ella no había tenido aumento de volumen de la extremidad inferior. No había estado enferma, encamada o inmóvil por periodos prolongados. En los antecedentes patológicos resalta un episodio ocurrido casi dos años antes de trombosis venosa profunda en la extremidad inferior derecha mientras tomaba anticonceptivos orales. Ella era por lo demás sana y no tomaba medicamentos a la fecha. En los antecedentes familiares llamaba la atención que el padre falleció por embolia pulmonar. En la exploración física se le observa ansiosa y con insuficiencia respiratoria leve. Se encontró taquicárdica, con 110/lpm y frecuencia respiratoria de 20/min. No tenía fiebre y la presión arterial era estable. El resto de la exploración física era normal. La radiografía de tórax era normal. La gammagrafía de ventilación-perfusión reveló alta probabilidad de embolia pulmonar. Dada los antecedentes de trombosis venosa profunda se sospecha un estado de hipercoagulabilidad.

## Preguntas

- A. ¿Qué constituye la "triada de Virchow" de factores predisponentes para trombosis venosa? ¿Cuáles son los componentes de la triada que deben presentarse en esta paciente?
- B. ¿Cuáles son algunas de las causas de estados de hipercoagulabilidad heredada? ¿Cómo producirán hipercoagulabilidad?
- C. ¿Cómo podría esta mujer ser valorada en presencia de un estado de hipercoagulabilidad heredada?

## REFERENCIAS

### Hematología general

- Beutler E *et al.*: *William's Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000.
- Colman RW *et al.*: *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 4th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000.
- Hoffman R *et al.*: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2004.

### Anemia por deficiencia de hierro

- Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnosis approaches. *Clin Chem* 2003;29:1573.
- Cook JD *et al.*: The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359.
- Frewin R *et al.*: ABC of clinical haematology: Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997;314:360.

### Anemia perniciosa

- Andres E *et al.*: Vitamina B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251.
- Carmel R: Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357.
- Toh B-H *et al.*: Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997;337:1441.

### Neutropenia cíclica

- Aprikyan AA *et al.*: Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 2001;97:147.
- Dale DC *et al.*: Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:89.

- Wright DG *et al.*: Human cyclic neutropenia: Clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine* 1981;60:1.

### Trombocitopenia inducida por fármacos

- Burgess JK: Molecular mechanisms of drug-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol* 2001;8:294.
- George JN *et al.*: Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of published case reports. *Ann Intern Med* 1998;129:886.
- Lindhoff-Last E *et al.*: Determination of heparin-platelet factor 4-IgG antibodies improves diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2001;113:886.
- Warkentin TE, Kelton JG: Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286.
- Wazny DW, Ariano RE: Evaluation and management of drug-induced thrombocytopenia in the acutely ill patient. *Pharmacotherapy* 2000;20:292.

### Estados de hipercoagulabilidad

- Bertina RM: Introduction: hypercoagulable states. *Semin Hematol* 1997;34:167.
- Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222.
- Spek CA, Reitsma PH: Genetic risk factors for venous thrombosis. *Mol Genet Metab* 2000;71:51.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL SISTEMA NERVIOSO

### HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

#### Neuronas

La función principal de las neuronas consiste en recibir, integrar y transmitir información a otras células. Las neuronas

comunican el estímulo y transmiten el mensaje al siguiente neurón mediante la liberación de neurotransmisores. La célula que libera el neurotransmisor es la célula presináptica y la célula que recibe el neurotransmisor es la célula postsináptica. El neurotransmisor se une a receptores en la membrana de la célula postsináptica, lo que genera un potencial de acción que se propaga a lo largo de la neurona. El potencial de acción es un impulso eléctrico que viaja a lo largo de la neurona y que genera un potencial de acción en la célula postsináptica. El potencial de acción en la célula postsináptica genera un potencial de acción en la célula postsináptica, lo que genera un potencial de acción en la célula postsináptica.

# Trastornos del sistema nervioso

Robert O. Messing, MD

Las principales funciones del sistema nervioso consisten en detectar, analizar y transmitir información. Esta última se recoge mediante los sistemas sensoriales, se integra por el encéfalo y se utiliza para generar señales a las vías motoras y autónomas con objeto de controlar el movimiento y las funciones visceral y endocrina. Estas acciones se controlan mediante neuronas, las cuales están interconectadas para formar redes de comunicación que incluyen los sistemas motor y sensorial. Aparte de las neuronas, el sistema nervioso contiene células gliales que cumplen diversas funciones inmunitarias y de sostén, además de modular la actividad de las neuronas. La comprensión de la fisiopatología de las enfermedades del sistema nervioso demanda el conocimiento de la biología de las células neuronal y glial, así como de la anatomía de las redes neuronales. Al principio de este capítulo se repasan algunos aspectos básicos de histología, fisiología celular y de anatomía del sistema nervioso.

La comprensión de las causas de las enfermedades neurológicas demanda el conocimiento de los mecanismos molecular y bioquímico. Los recientes descubrimientos en biología molecular y en genética revelan información importante respecto a los mecanismos de algunos estados patológicos. En este capítulo se comentan seis trastornos neurológicos en los cuales se conocen algunos de los mecanismos moleculares de la patogénesis: la enfermedad de la neurona motora, la enfermedad de Parkinson, miastenia grave, epilepsia, enfermedad de Alzheimer y evento vascular cerebral.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL SISTEMA NERVIOSO

### HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

#### Neuronas

La función principal de las neuronas consiste en recibir, integrar y transmitir información a otras células. Las neu-

ronas constan de tres partes: las **dendritas**, consistentes en prolongaciones elongadas que reciben la información proveniente del ambiente o de otras neuronas; **cuerpo celular**, que contiene el núcleo, y el **axón**, que puede tener hasta 1 m de longitud, y conduce los impulsos a los músculos, las glándulas u otras neuronas (figura 7-1). La mayor parte de las neuronas son multipolares, con un axón y varias dendritas. Las neuronas bipolares poseen una dendrita y un axón, y se encuentran en los ganglios coclear y vestibular, la retina y la mucosa olfatoria. Los ganglios sensoriales espinales contienen neuronas pseudounipolares que poseen sólo una prolongación emanada del cuerpo celular, misma que se divide en dos ramas que se extienden una a la médula espinal y la otra a la periferia. Los axones y las dendritas por lo general están ampliamente ramificados en sus extremos. La ramificación dendrítica puede ser muy compleja, de manera que una neurona puede recibir miles de impulsos. La ramificación del axón permite que varias células blanco reciban simultáneamente un mensaje proveniente de una neurona. Cada rama del axón termina en la célula siguiente en una sinapsis, que es una estructura especializada para la transferencia de información desde el axón al músculo, a las glándulas o a otra neurona. Las sinapsis entre neuronas se presentan con mayor frecuencia entre los axones y las dendritas, pero pueden existir entre un axón y un cuerpo celular, entre dos axones, o entre dos dendritas.

Las señales se propagan de manera eléctrica a lo largo de los axones. Igual que otras células, las neuronas conservan el tamaño y la osmolaridad celulares principalmente mediante la acción de la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa, la cual bombea activamente el  $\text{Na}^+$  fuera de las células en intercambio por  $\text{K}^+$ . Esto forma los gradientes de concentración para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$  a través de la membrana celular. La membrana es prácticamente impermeable al  $\text{Na}^+$ , pero la presencia de canales para el paso del  $\text{K}^+$  permite el flujo del  $\text{K}^+$  al exterior de las células. Esto produce una diferencia en la carga eléctrica a través de la membrana que responde al transporte del  $\text{K}^+$  desde la célula. El flujo de iones continua hasta que la fuerza eléctrica de oposición alcanza un valor que equilibra la fuerza de difusión y la membrana alcanza al potencial de

equilibrio para el  $K^+$  ( $E_K$ ), y se calcula mediante la ecuación de Nernst:

$$E_K = 2.3 \frac{RT}{F} \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

Donde

R = constante del gas ( $2 \text{ kcal mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ )

T = temperatura absoluta ( $^{\circ}\text{K}$ )

F = constante de Faraday ( $2.3 \times 10^4 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ )

$[K^+]_o$  = concentración del  $K^+$  en el exterior de la célula

$[K^+]_i$  = concentración del  $K^+$  en el interior de la célula

En la mayor parte de las neuronas el potencial de membrana en reposo ( $E_m$ ) está entre 50 y 100 mV y se encuentra cercano a la  $E_K$  ya que la salida del  $K^+$  es el principal determinante de la diferencia de carga a través de la membrana.

El potencial de membrana puede modificarse mediante el incremento de la permeabilidad de la membra-

na a otro ion, lo cual lleva el potencial de membrana en reposo hacia el potencial de equilibrio de dicho ion. Las neuronas están especializadas para utilizar cambios rápidos en el potencial de membrana para generar señales eléctricas. Esto se logra mediante canales iónicos de compuerta que responde a la unión a ligando y de compuerta que responde al voltaje que permiten el paso de los iones  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  o  $Cl^-$  en respuesta a estímulos eléctricos o químicos. Estos canales están compuestos de un complejo de proteínas transmembranales que forman un poro acuoso hacia el interior de la célula. En general, los canales son selectivos respecto a una especie particular de ion. En los canales dependientes de voltaje un arreglo de aminoácidos cargados detecta los cambios en el voltaje, induce un cambio de conformación en el canal para modificar la permeabilidad iónica. En los canales con compuerta sensible a ligando existen sitios de unión para neurotransmisores como glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina y acetilcolina y, una vez que estos sitios se ocupan, inducen un cambio conformacional para abrir el canal.

Las señales eléctricas se propagan en las neuronas debido a que el cambio de voltaje a través de la membrana en una parte de la neurona, se propaga a otras partes. La diseminación pasiva de una perturbación en el voltaje se debilita con el aumento de la distancia a partir de la fuente, a menos que la señal se amplifique mediante procesos dependientes de energía. La diseminación pasiva de las señales eléctricas trabaja bien en distancias cortas, y en las dendritas es un mecanismo importante para la propagación de la señal. Sin embargo, la comunicación a larga distancia en el axón hasta las terminaciones nerviosas requiere de la amplificación. Esto se logra mediante la generación de ondas autopropagadas de excitación conocidas como potenciales de acción.

Un potencial de acción se origina principalmente a partir de los cambios dependientes de voltaje en la permeabilidad de la membrana al  $Na^+$  y  $K^+$  (figura 7-2). Los canales del  $Na^+$  con compuerta de voltaje se abren cuando el estímulo despolarizante eleva el potencial de membrana hasta aproximadamente -45 mV, lo cual permite el ingreso del  $Na^+$  y la despolarización adicional en dirección al potencial de equilibrio para el  $E_{Na}$  ( $\pm 50 \text{ mV}$ ). Las partes cercanas a la membrana se despolarizan hasta el umbral para la activación del canal de  $Na^+$  y propaga una onda de despolarización a partir del sitio de inicio. El potencial de reposo se restaura rápidamente mediante una combinación de eventos. Primero, los canales de  $Na^+$  se cierran muy rápido y permanecen en un estado inactivo hasta que el potencial de membrana regresa a valores negativos durante algunos milisegundos. Los canales del  $K^+$  dependientes de voltaje se abren conforme el potencial de membrana llega al máximo y aceleran la salida del  $K^+$  de las células, y conducen el potencial de membrana de regreso al potencial de equilibrio para el potasio  $E_K$ . Los canales del  $K^+$  también se inactivan, pero con mayor lentitud que los canales del  $Na^+$ , y esto puede hiperpolarizar transitoriamente a las células; a continuación los intercambiadores y las bombas iónicas de

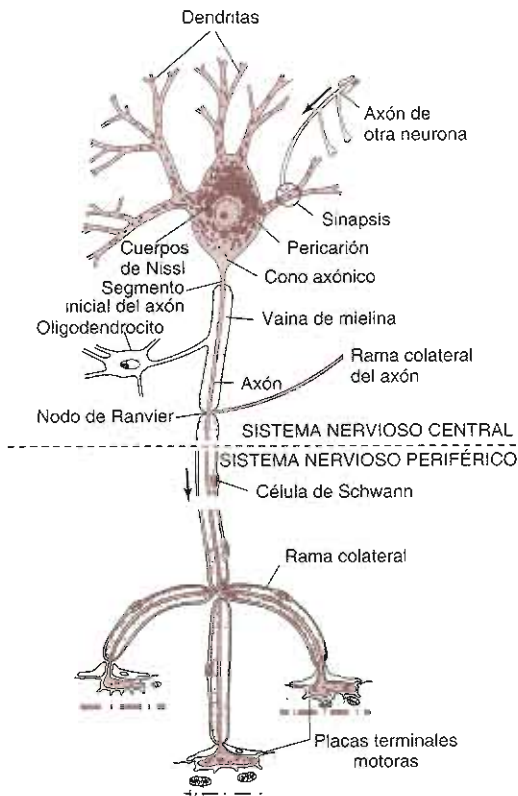


Figura 7-1. Esquema de una neurona motora con tinción de Nissl. La vaina de mielina la producen los oligodendrocitos en el SNC y las células de Schwann en el sistema nervioso periférico. Obsérvense las tres placas terminales motoras, las cuales transmiten los impulsos nerviosos hasta las fibras del músculo esquelético estriado. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

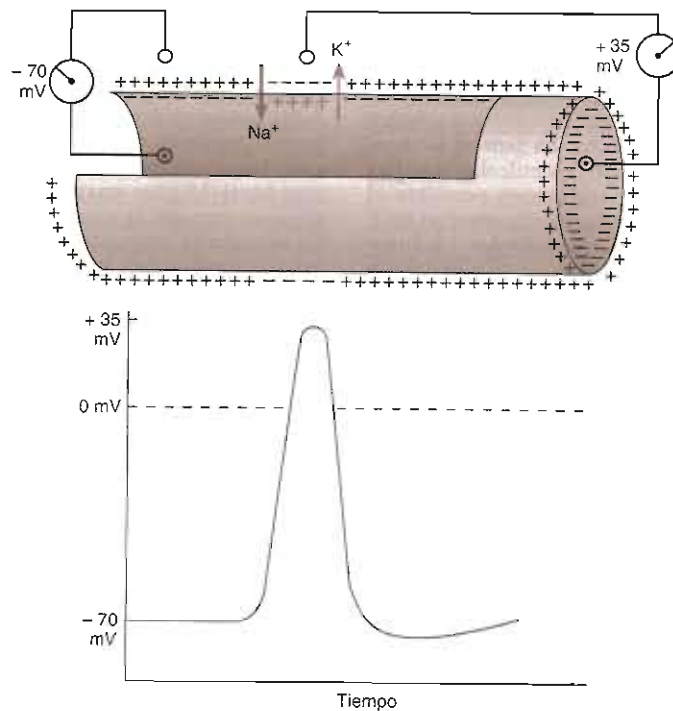


Figura 7-2. La conducción del impulso nervioso a través de una fibra nerviosa no mielinizada. En el axón en reposo existe una diferencia de  $-70$  mV entre el interior del axón y la superficie externa de la membrana de éste (potencial de reposo). Durante el paso del impulso ingresa más  $\text{Na}^+$  al axón (flecha gruesa) que la cantidad de  $\text{K}^+$  (flecha delgada) que migra en sentido opuesto. Como consecuencia, cambia la polaridad de la membrana (la membrana se vuelve relativamente positiva en la superficie interna), y el potencial de reposo se sustituye por un potencial de acción (aquí de  $+35$  mV). (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro RO: *Basic Histology*, 10th ed. The McGraw-Hill, 2003.)

membrana plasmática contrarrestan los flujos iónicos y finalmente restauran el potencial de reposo.

En las sinapsis, las neuronas transmiten de manera química señales a otras células (figura 7-3). Las células presináptica y postsináptica están aisladas entre sí desde el punto de vista eléctrico, y separadas por una angosta hendidura sináptica. La comunicación a través de la hendidura tiene lugar mediante la liberación de neurotransmisores a partir de la terminal correspondiente a la neurona presináptica. La mayor parte de los neurotransmisores se almacenan en vesículas sinápticas acopladas a la membrana y se liberan en la hendidura sináptica mediante exocitosis por medio del ion  $\text{Ca}^{2+}$ . La despolarización de la terminal nerviosa abre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  mediante compuertas sensibles al voltaje que facilitan el ingreso de este ion, y facilitan la liberación del neurotransmisor. Los neurotransmisores difunden a través de la hendidura y se unen a receptores específicos que son parte de canales iónicos con una compuerta sensible a la unión de ligando; éstos son abundantes en la membrana postsináptica. Lo anterior genera cambios en la permeabilidad local, y modifica el potencial de membrana en la célula postsináptica. En caso de una respuesta despolarizante, si en la cercanía existen suficientes canales de  $\text{Na}^+$  con compuerta sensible al voltaje y el potencial de membrana ha

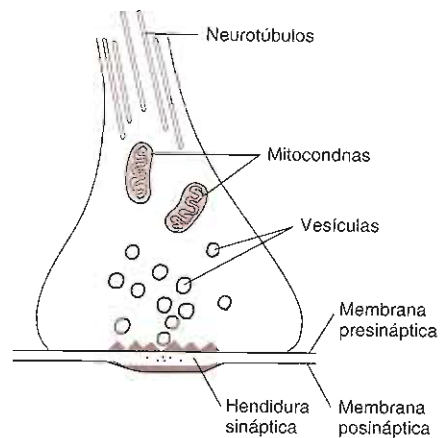


Figura 7-3. Esquema de una terminación sináptica. Las vesículas pasan a través de la membrana presináptica y liberan un neurotransmisor en la hendidura sináptica. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clínica correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003.)

llegado hasta el umbral para la activación de éstos, es posible que se genere un potencial de acción. Los canales iónicos con compuerta sensible al ligando son muy selectivos para un neurotransmisor en particular y para el tipo de iones a los que dan paso, lo cual determina si generan respuestas excitadoras o inhibitorias. En general, los neurotransmisores excitadores, como la acetilcolina y el glutamato, abren los canales catiónicos que permiten el ingreso del  $\text{Na}^+$  o del  $\text{Ca}^{2+}$ , y generan un potencial excitador postsináptico. Los neurotransmisores inhibitorios, como el GABA y la glicina, abren los canales del  $\text{Cl}^-$  que generan un potencial inhibitorio postsináptico, para conservar la membrana postsináptica cerca del potencial de equilibrio para el  $\text{Cl}^-$  ( $E_{\text{Cl}^-} = -70 \text{ mV}$ ). El final del estímulo se logra mediante la eliminación del neurotransmisor de la hendidura sináptica. La acetilcolina se hidroliza en la membrana postsináptica por la enzima acetilcolinesterasa. Otros neurotransmisores, como el glutamato, se eliminan mediante transportadores de membrana específicos en las terminaciones nerviosas o en las células de la glía.

No todos los receptores para neurotransmisores son canales iónicos; muchos están acoplados a enzimas que regulan las concentraciones de los segundos mensajeros intracelulares para modular la función de los canales iónicos y muchas otras proteínas de la célula. Un mecanismo importante mediante el cual los segundos mensajeros regulan los canales iónicos consiste en inducir la fosforilación de las subunidades del canal. Por ejemplo, el enlace del neurotransmisor noradrenalina a los receptores  $\beta$  adrenérgicos activa la enzima adenilil ciclasa y estimula la producción del monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). A su vez, el cAMP activa una proteína cinasa dependiente de cAMP capaz de fosforilar los canales de calcio de compuerta sensible al voltaje. En muchos casos esto incrementa el periodo en que el canal permanece abierto una vez activado, y se incrementa el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de dicho canal. Otros receptores con sitios de unión para neurotransmisor como los  $\alpha_1$  adrenérgicos, los muscarínicos colinérgicos, o los metabotrópicos del glutamato, están acoplados a la enzima fosfolipasa C, la cual cataliza la hidrólisis de un lípido de la membrana, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato. La unión del neurotransmisor— al receptor activa la fosfolipasa C para producir dos segundos mensajeros: el 1,2-diacilglicerol y el inositol-1,4,5-trifosfato. El diacilglicerol activa varias enzimas de la familia de la proteína cinasa C, algunas de las cuales fosforilan los canales iónicos y activan o inhiben la función de éstos. El inositol-1,4,5-trifosfato se une a un receptor intracelular que es un ionóforo de calcio, y permite la liberación del calcio hacia el citosol a partir de los almacenes o cisternas intracelulares. Esta señal de calcio activa varias enzimas dependientes de calcio, entre las que se incluyen fosfatasa y cinasas capaces de modificar el estado de fosforilación y la función de varios canales iónicos y la totalidad de las proteínas celulares restantes.

### Astrocitos

Los astrocitos cumplen diversas funciones metabólicas, inmunitarias, estructurales y de apoyo nutricional, necesi-

arias para el funcionamiento normal de las neuronas. Poseen numerosas prolongaciones que se irradian desde el cuerpo celular, rodean los vasos sanguíneos y cubren las superficies del encéfalo y de la médula espinal (figura 7-4). Los astrocitos expresan canales iónicos con compuertas sensibles al voltaje y a ligandos y además de regular las concentraciones del  $\text{K}^+$  y del  $\text{Ca}^{2+}$  en el espacio intersticial. Muchas sinapsis están cubiertas con prolongaciones astrocíticas y esto puede permitir a los astrocitos modular la neurotransmisión mediante la regulación extracelular de estos cationes. Los astrocitos proporcionan apoyo estructural y trófico a las neuronas mediante la producción de moléculas de la matriz extracelular como laminina y mediante la liberación de factores del crecimiento como el factor del crecimiento nervioso, los factores de crecimiento fibroblástico, y el factor neurotrófico derivado de cerebro. Las terminaciones de las prolongaciones astrocíticas en los vasos sanguíneos proporcionan

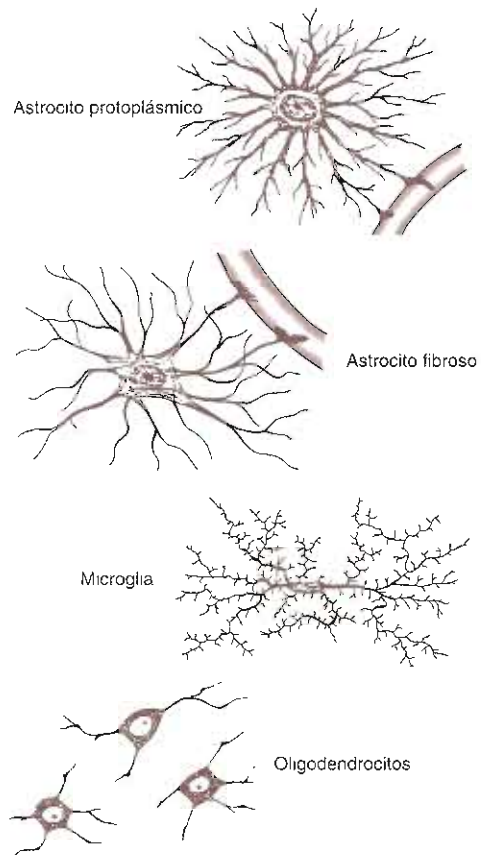


Figura 7-4. Dibujos de células de la neuroglia según se observan en cortes teñidos con impregnación metálica. Obsérvese que sólo los astrocitos presentan extremos terminales vasculares que cubren las paredes de los capilares sanguíneos. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

estios para la liberación de las citocinas y los factores químicamente activos durante la lesión del SNC. Los astrocitos responden a la lesión encefálica con un incremento en el tamaño —y en algunos casos proliferan— mediante un proceso denominado astrocitosis reactiva. Este cambio fenotípico se caracteriza por un incremento de las células en la expresión de la —proteína ácida fibriláglial y por la síntesis y liberación de citocinas que regulan las respuestas inflamatorias y de la migración de células hemáticas al SNC. Los astrocitos también participan de manera importante en la terminación de las respuestas neuronales al glutamato, el neurotransmisor excitador más abundante en el encéfalo. En los cultivos celulares *in vitro*, las neuronas mueren en presencia de altas concentraciones de glutamato a menos que existan astrocitos. Los transportadores de glutamato presentes en las membranas celulares del astrocito eliminan el glutamato de la sinapsis. Los astrocitos también contienen glutamato sintasa, la cual convierte el glutamato en glutamina; así detoxifican el SNC del glutamato y del amoniaco.

### Oligodendrocitos y células de Schwann

Las membranas plasmáticas de los oligodendrocitos en el SNC, y de las células de Schwann en el sistema nervioso periférico, envuelven los axones de las neuronas. En muchos axones las membranas de estas células gliales consisten en capas enrolladas alrededor del axón, para formar una vaina de mielina (figura 7-5). Entre las vainas de mielina provenientes de células de la glía adyacentes quedan espacios llamados nodos de Ranvier, en los cuales una pequeña porción del axón queda expuesta al espacio intersticial y en la membrana de dicho axón se concentran canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje. Entre nodo y nodo la mielina aísla el axón del espacio extracelular y permite la diseminación eficiente de la despolarización de uno a otro nodos. Esto hace posible que los potenciales de acción se propaguen con rapidez de uno u otro nodo mediante saltos, en un proceso denominado conducción saltatoria.

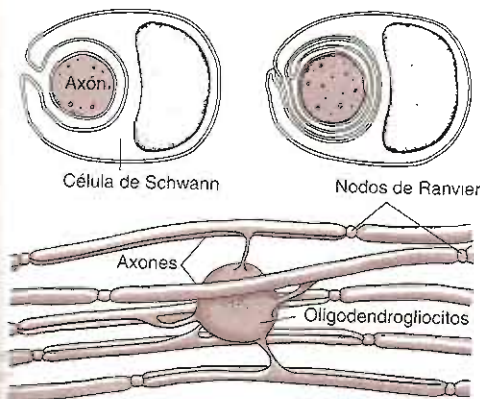


Figura 7-5. Los axones mielinizados. Arriba a la izquierda: axón no mielinizado. Arriba a la derecha: axón mielinizado. Obsérvese que la membrana de la célula de Schwann se ha enrollado alrededor del axón. Abajo: Mielinización de varios axones por un oligodendroglío en el SNC. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Manual de Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; por Editorial El Manual Moderno, México)

### Microglia

Aunque los linfocitos y los monocitos de la sangre periférica ingresan desde la circulación para vigilar el SNC, las células de la microglia residentes en el SNC funcionan como las principales células efectoras inmunitarias. Al parecer derivan de precusores en la línea del macrófago-monocito en la médula ósea, y llegan a poblar al SNC durante el periodo perinatal. Las células de la microglia se activan con lesión, infección o degeneración neuronal encefálica. La activación se caracteriza por proliferación, migración al tejido lesionado, aumento en la expresión o expresión *de novo* de los receptores superficiales, entre los cuales se incluyen el CD45 (antígeno leucocitario común), las clases I y II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) y los receptores Fc para inmunoglobulina; así como las secreciones de varias citocinas, especies reactivas del oxígeno y proteinasas. Esta respuesta funciona para retirar el tejido muerto y destruir microorganismos invasivos, pero puede contribuir a la lesión del SNC, en particular durante ciertas enfermedades inflamatorias y degenerativas de éste.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué consisten las principales funciones de las neuronas, de los astrocitos y de la microglia?
2. ¿En qué radica la participación de la mielina en la conducción del axón?
3. ¿Qué es la respuesta del potencial de membrana en reposo y de la generación de los potenciales de acción?
4. ¿Cuáles son algunos de los principales neurotransmisores en el sistema nervioso y en qué consisten los efectos producidos cuando se unen a los receptores correspondientes?

## NEUROANATOMÍA FUNCIONAL

Para comprender la neuroanatomía es útil estudiar las estructuras como partes de sistemas funcionales.

### SISTEMA MOTOR

Las neuronas motoras  $\alpha$  de las astas anteriores de la médula espinal y de los núcleos motores del tallo encefálico (núcleos del facial, motor del trigémino, ambiguo y

del hipoglosa) extienden los axones en los nervios espinales y craneales para inervar los músculos esqueléticos. La lesión de estas neuronas motoras inferiores resulta en la pérdida de todo movimiento voluntario y reflejo, ya que comprenden la salida del sistema motor. Las neuronas en la circunvolución central y en la cercanía de las regiones corticales (neuronas motoras superiores) envían los axones para hacer sinapsis con las neuronas motoras inferiores. Los axones de estas neuronas motoras superiores comprenden los fascículos corticospinal y corticobulbar. La corteza motora y la médula espinal están conectadas con otros núcleos motores profundos cerebrales y del tallo encefálico, entre los cuales se incluyen núcleo caudado, putamen, globo pálido, núcleos rojos, núcleos subtalámicos, *sustantia nigra* o sustancia negra, núcleos reticulares y neuronas del cerebelo. Las neuronas en estas estructuras difieren de las neuronas motoras corticales ("piramidales") y se mencionan como neuronas "extrapiramidales". Muchas partes de la corteza cerebral están conectadas mediante fascículos de fibras a la corteza motora primaria. Estas conexiones tienen importancia para los patrones complejos de movimiento y para coordinar las respuestas motoras a los estímulos sensoriales.

### 1. NEURONAS MOTORAS INFERIORES Y MÚSCULOS ESQUELÉTICOS

#### Anatomía

Cada neurona motora  $\alpha$  hace contacto con hasta 200 fibras musculares y ambas constituyen la unidad motora (figura 7-6). Los axones de las neuronas motoras se entremezclan para formar las raíces anteriores de la médula, los plexos y los nervios periféricos. Los músculos están inervados por segmentos específicos de la médula espinal, y cada músculo está inervado por al menos dos raíces. En los plexos, las fibras motoras se acomodan de manera que en su mayor parte los músculos están inervados

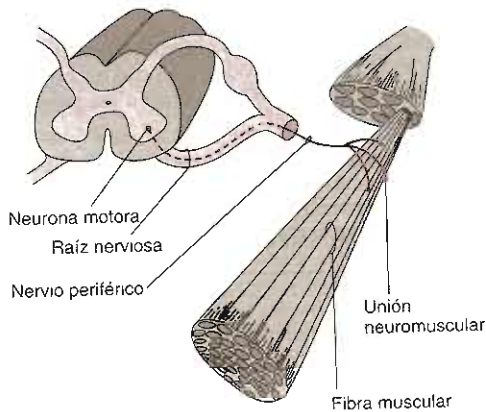


Figura 7-6. Los componentes anatómicos de la unidad motora (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

vados por un nervio periférico. Por tanto, la distribución de la debilidad muscular difiere en las lesiones de las raíces medulares y en las de los nervios periféricos.

#### Fisiología

Las neuronas motoras inferiores son la vía común para todo movimiento voluntario. Por tanto, la lesión de las neuronas motoras inferiores, o de los axones de estas, produce debilidad flácida de los músculos que inervan. Además, disminuye el tono muscular, o la resistencia al movimiento pasivo, y existe deterioro o pérdida de los reflejos tendinosos profundos. Los reflejos tendinosos y el tono muscular dependen de las actividades de las neuronas motoras  $\alpha$  (figura 7-7), de los receptores sensoriales especializados conocidos como husos musculares y de las neuronas  $\gamma$  menores cuyos axones inervan los husos. Algunas neuronas motoras  $\gamma$  permanecen activas en reposo y ponen a las fibras del huso tensas, preparadas y sensibles al estiramiento. El golpeteo sobre el tendón estira los husos y esto hace que éstos envíen impulsos activadores de las neuronas  $\alpha$ . Éstas, a su vez, desencadenan y producen la breve contracción muscular observada durante el reflejo miotáctico de estiramiento. De manera simultánea se inhiben las neuronas motoras  $\alpha$  de los músculos antagonistas. Ambas neuronas, las  $\alpha$  y las  $\gamma$ , están influidas por sistemas de fibras descendentes y el estado de éstas determina los grados de tono y actividad del reflejo de estiramiento.

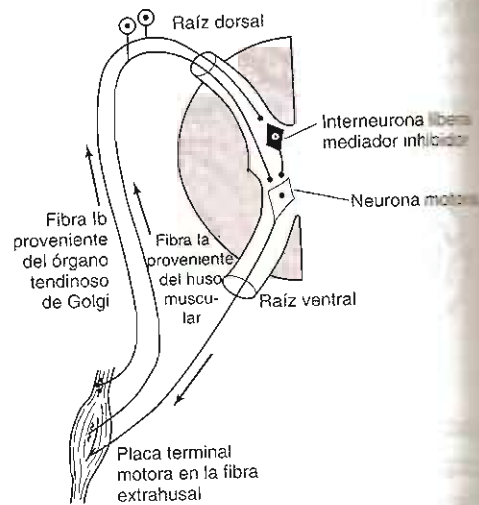


Figura 7-7. Diagrama para ilustrar las vías responsables de la transmisión de estiramiento y del reflejo de estiramiento inverso. El estiramiento estimula el huso muscular, y el impulso pasa hacia arriba en la fibra Ia para excitar la neurona motora. También estimula el órgano de Golgi, y los impulsos pasan hacia arriba en la fibra Ib para activar la interneurona que libera el mediador inhibitorio glicínico. Cuando el estiramiento vigoroso la hiperpolarización en la neurona motora es tan grande que interrumpe la descarga. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)



Cada punto de contacto entre la terminal nerviosa y el músculo esquelético forma una sinapsis especializada conocida como unión neuromuscular compuesta de la terminal nerviosa motora presináptica y una placa terminal motora postsináptica (figura 7-8). Las terminales presinápticas almacenan vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor acetilcolina. La cantidad del neurotransmisor dentro de una vesícula es un *quantum* de neurotransmisor. Los potenciales de acción despolarizan la terminal nerviosa motora, abren los canales de calcio de compuerta sensible al voltaje y estimulan la liberación del neurotransmisor dependiente del calcio, a partir de la terminal. La acetilcolina liberada atraviesa la hendidura sináptica hasta la membrana postsináptica (placa terminal) en la cual se une a los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Estos receptores consisten en canales catiónicos de compuerta sensible a ligando y, una vez que se une la acetilcolina, permiten el ingreso de sodio extracelular a la placa terminal motora. Esto la despolariza, y a su vez la placa terminal motora despolariza la fibra muscular. Los receptores colinérgicos se inactivan con rapidez después de la activación y disminuyen la entrada de sodio. Permanecen inactivos hasta que la acetilcolina se disocia del receptor. Esto se facilita por la enzima

acetilcolinesterasa que hidroliza la acetilcolina y está presente en la zona postsináptica.

La transmisión neuromuscular puede interrumpirse de varias maneras (figura 7-8). En el síndrome miasténico de Lambert-Eaton los anticuerpos están dirigidos contra el canal del calcio e inhiben el ingreso de este ion a la terminal nerviosa, disminuyendo la liberación del neurotransmisor. En estos casos la estimulación nerviosa repetida facilita la acumulación del calcio en la terminal nerviosa e incrementa la liberación de la acetilcolina. Clínicamente existe debilidad de los músculos de las extremidades, pero si se conserva la contracción se incrementa la fuerza. Desde el punto de vista electrofisiológico, hay un aumento en la amplitud de la respuesta muscular a la estimulación repetida del nervio. Los antibióticos aminoglucósidos también deterioran la función del canal del calcio y producen un síndrome similar. Las toxinas proteolíticas producidas por *Clostridium botulinum* digieren a proteínas presinápticas específicas y evitan la liberación del neurotransmisor en las sinapsis neuromusculares y en las colinérgicas parasimpáticas. Como resultado, los pacientes con botulismo desarrollan debilidad, visión borrosa, diplopía, ptosis y pupilas dilatadas no reactivas. En la miastenia grave los anticuerpos contra el receptor

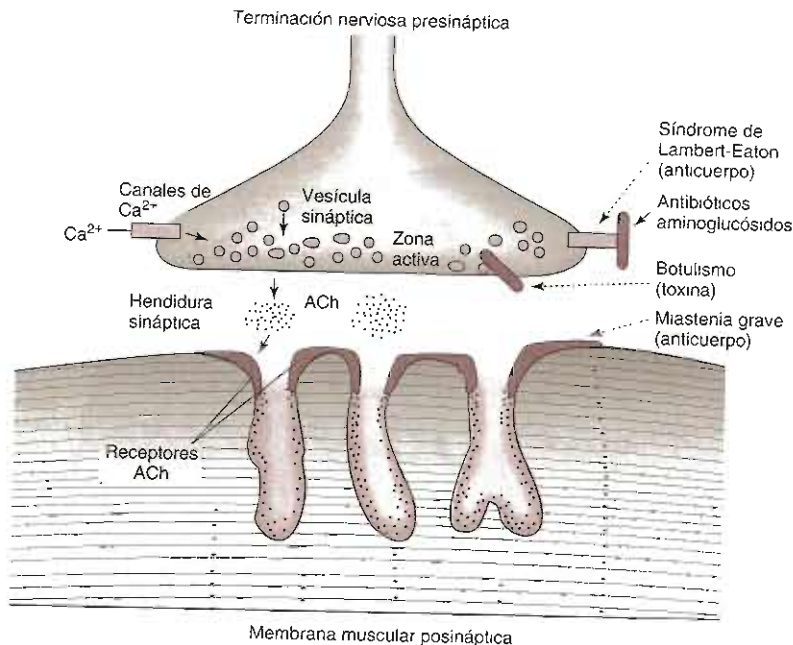


Figura 7-8. Sitios afectados en los trastornos de la transmisión neuromuscular. A la izquierda, la transmisión normal involucra el ingreso del calcio ( $Ca^{2+}$ ) inducido por la despolarización a través de los canales con compuerta sensible al voltaje. Esto estimula la liberación de acetilcolina (ACh) a partir de las vesículas sinápticas en la zona activa y dentro de la hendidura sináptica. La ACh une a los receptores de ACh y despolariza la membrana muscular postsináptica. A la derecha, los trastornos de la transmisión neuromuscular resultantes del bloqueo de los canales del  $Ca^{2+}$  (síndrome de Lambert-Eaton o uso de antibióticos aminoglucósidos), del deterioro de la liberación de la ACh mediada por el  $Ca^{2+}$  (botulismo), o de la internalización y degradación de los receptores de ACh inducidas por anticuerpo (miastenia grave). (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por El Manual Moderno, México.)

nicotínico de la acetilcolina bloquean la neurotransmisión, al inhibir la función del receptor y activar la lisis mediada por el sistema del complemento de la membrana postsináptica. La miastenia grave se comenta con mayor detalle más adelante en este mismo capítulo.

Los nervios motores ejercen influencias tróficas sobre los músculos que inervan. Los músculos desnervados son objeto de notable atrofia, y en 2 a 3 meses pierden más de 50% de su volumen original. Las fibras nerviosas también se necesitan para la organización de la placa terminal muscular y para concentrar de los receptores colinérgicos en dicha región. Los receptores en las fibras musculares desnervadas se desagrupan y quedan dispersos a lo largo de la membrana. Como consecuencia, las fibras musculares en una unidad motora desnervada pueden descargar de manera espontánea y dar origen a una contracción visible (fasciculación) en una porción del músculo. Las fibras individuales también pueden contraerse espontáneamente y dar origen a fibrilaciones, las cuales no las puede observar el médico, pero pueden detectarse mediante un examen electromiográfico. Las fibrilaciones por lo general aparecen de 7 a 21 días después de la lesión de las neuronas motoras inferiores o de los axones de éstas.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Dónde se originan las neuronas motoras inferiores y a dónde envían sus axones?
- Describir cuatro mecanismos que pueden perturbar la función de la unión neuromuscular.

## 2. NEURONAS MOTORAS SUPERIORES

### Anatomía

La corteza motora es la región a partir de la cual se pueden originar movimientos mediante estímulos eléctricos (figura 7-9). En ésta se incluyen el área motora primaria (área 4 de Brodmann), la corteza premotora (área 6) y la corteza motora complementaria (porciones mediales de la 6), y la corteza sensorial primaria (áreas 3, 1 y 2). En la corteza motora las poblaciones de neuronas se organizan en columnas verticales y grupos discretos que controlan la contracción de músculos individuales. Los movimientos

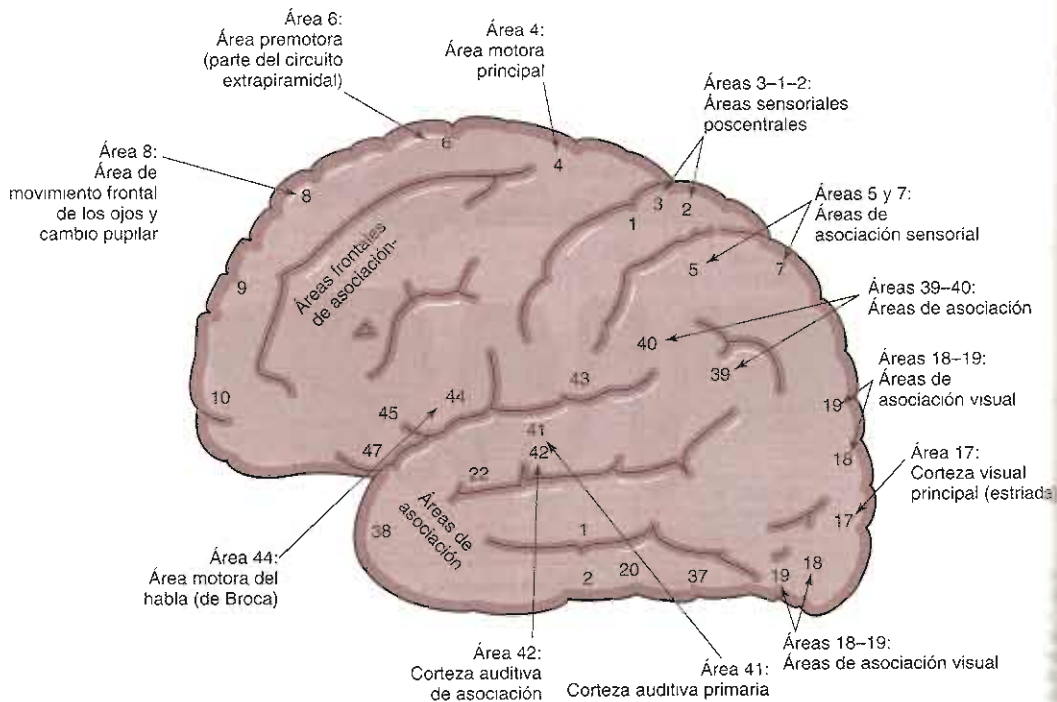


Figura 7-9. Aspecto lateral del cerebro. Las áreas corticales se muestran de acuerdo con Brodmann, con localizaciones funcionales. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

planeados y los guiados por estímulos sensoriales, visuales o auditivos van precedidos por descargas provenientes de las cortezas prefrontal, somatosensorial, visual o auditiva, a las cuales siguen descargas de las células piramidales de la corteza motora que anteceden algunos milisegundos al inicio del movimiento.

Las neuronas motoras corticales aportan axones que convergen en la corona radiada y descienden en el extremo posterior de la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales, la parte ventral del puente y la médula espinal. Estas fibras son los fascículos corticospinal y corticobulbar y se conocen como fibras de la neurona motora superior (figura 7-10). Las fibras se separan conforme descienden a través del diencéfalo y del tallo encefálico para inervar los núcleos motores extrapiramidales y de los nervios craneales. Las neuronas motoras inferiores del tallo cerebral reciben estímulos provenientes de las fibras corticobulbares cruzadas y no cruzadas, aunque las neuronas que inervan los músculos faciales inferiores reciben principalmente fibras cruzadas.

En la porción ventral del bulbo raquídeo, el resto de las fibras corticospinales descienden en un fascículo, el cual al corte transversal presenta una forma piramidal, de la cual obtiene el nombre de fascículo piramidal. En el extremo inferior del bulbo raquídeo la mayor parte de las fibras forman una decusación, si bien la proporción de las fibras que entrecruzan y de las que no lo hacen tiene ligeras variaciones entre las personas. La mayor parte de las fibras desciende en el cordón corticolateral de la médula espinal.

Los diferentes grupos de neuronas en la corteza controlan grupos musculares diferentes de la cara, el brazo y la pierna contralaterales. Las neuronas cercanas al extremo ventral de la circunvolución central controlan los músculos de la cara, en tanto que las neuronas de la superficie medial del hemisferio controlan los músculos de la pierna (figura 7-10). Debido a la complejidad, en los humanos, de los movimientos de cara, lengua y mano, una gran área de la corteza motora está dedicada a su control. También, en el fascículo corticospinal del cordón cervical se hace evidente una organización somatotópica, en la cual las fibras de las neuronas motoras que controlan los músculos de la pierna son laterales y las fibras para las neuronas motoras cervicales se disponen medialmente.

### Fisiología

Las neuronas motoras superiores son la vía final común entre las estructuras corticales y subcorticales, como los ganglios basales en la planificación, inicio, secuenciación y modulación de todos los movimientos voluntarios. Mediante el estudio de animales y humanos con lesiones encefálicas focales se ha aprendido mucho respecto a la función de las neuronas motoras superiores. Las vías de las neuronas motoras superiores pueden interrumpirse en la corteza, en la sustancia blanca subcortical, en la cápsula interna, en el tallo encefálico o en la médula espinal. Las lesiones unilaterales de la neurona motora superior respetan los músculos inervados por las neuronas motoras inferiores que reciben impulsos corticales bilaterales, como los músculos de los ojos, quijada, cara superior,

faringe, laringe, cuello, tórax y abdomen. A diferencia de la parálisis debida a lesiones de la neurona motora inferior, la parálisis de las lesiones de la neurona motora superior rara vez es completa durante un periodo prolongado. Las lesiones agudas, en particular de la médula espinal, a menudo producen parálisis flácida y ausencia de los reflejos espinales en todos los segmentos por debajo de la lesión. En el caso de las lesiones de la médula espinal a este estado se le conoce como choque medular. Después de algunos días o semanas aparece un estado de espasticidad que se caracteriza por aumento del tono e hiperactividad de los reflejos al estiramiento. Con las lesiones cerebrales agudas se puede presentar una secuencia similar de eventos, pero menos impresionante.

Las lesiones de la neurona motora superior producen un patrón característico de debilidad y cambio de tono en las extremidades. Los músculos antigravedad de las extremidades se vuelven más activos en relación con otros músculos. Los brazos tienden a asumir una postura flexionada en pronación; y las piernas se extienden, a diferencia de los músculos que mueven las extremidades fuera de esta postura (extensores en los brazos y flexores de las piernas), los cuales preferentemente se debilitan. El tono aumenta en los músculos que se oponen a la gravedad (flexores de los brazos y extensores de las piernas), y si estos músculos se estiran con rapidez responden con una contracción súbita, seguida por incremento rápido en la resistencia a los movimientos pasivos, y a continuación la declinación de dicha resistencia conforme el movimiento pasivo continúa. Esta secuencia constituye el fenómeno de la "navaja sevillana". Puede presentarse la contracción de tipo clonus, una serie de contracciones musculares involuntarias en respuesta al estiramiento pasivo, en especial en las lesiones de la médula espinal.

Las lesiones puras del fascículo piramidal en los animales producen debilidad temporal sin espasticidad. Las lesiones de los pedúnculos cerebrales en los humanos también producen parálisis leve sin espasticidad. Al parecer el control del tono está mediado por otras vías, en particular los fascículos corticorubrospinal y corticoreticulospinal. Esto explicaría que en los pacientes con lesiones de la neurona motora superior a menudo no correspondan a las intensidades de la debilidad y de la espasticidad.

La distribución de la parálisis debida a lesiones de la neurona motora superior varía con la localización de la lesión. Las lesiones por arriba del puente deterioran los movimientos contralaterales de cara inferior, brazo y pierna. Las lesiones por abajo del puente respetan la cara. Las lesiones de la cápsula interna a menudo afectan por igual los movimientos contralaterales de la cara, el brazo y la pierna, ya que en esta región las fibras motoras están muy cercanas entre sí, a diferencia de las lesiones de la corteza o de la sustancia blanca subcortical, las cuales tienden a afectar de manera diferente las extremidades y la cara, debido a la mayor dispersión de las fibras en una región mayor del cerebro. Las lesiones cerebrales bilaterales producen debilidad y espasticidad de los músculos craneales y del tronco adicional a los músculos de las extremidades, y dan lugar a disartria, disfonía, disfagia, paresia bifacial y, algunas veces, llanto y risa reflejos (parálisis pseudobulbar).

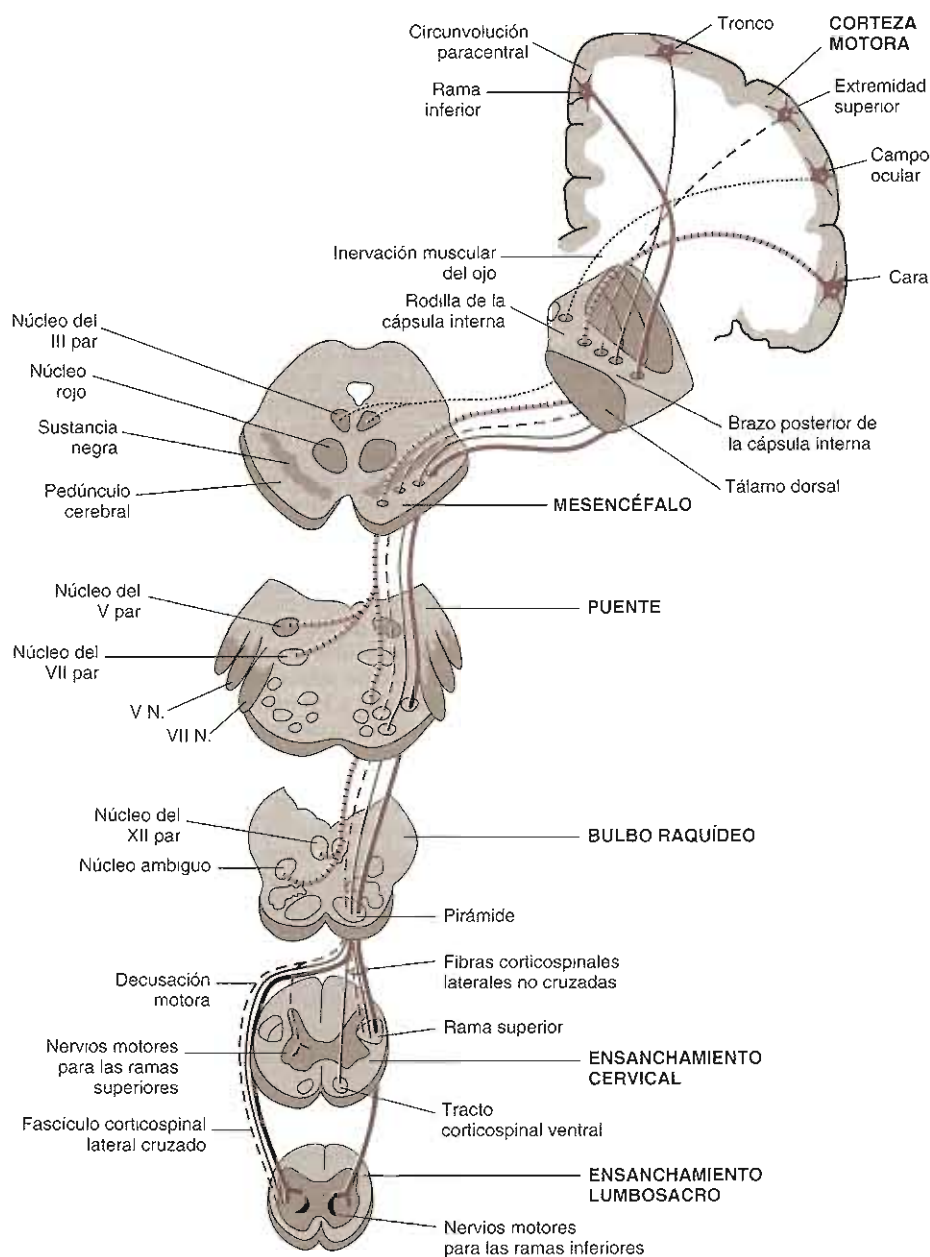


Figura 7-10. Esquema de las vías de la neurona motora superior. (Reproducida con autorización de Adams M, Victor RD: *Principles of Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 1993.)



### AUTOEVALUACIÓN

7. Definir la corteza motora y describir la organización de ésta.

8. ¿Cuáles son los núcleos y los fascículos cuyas fibras constituyen las neuronas motoras superiores? ¿En qué consiste la vía de éstas?
9. Describir la organización somatotópica de las neuronas motoras en la corteza.

10. ¿En qué consisten las características de la debilidad y el tono en las lesiones de la neurona motora superior?
11. ¿En qué radica el efecto sobre las distribuciones de la parálisis y la espasticidad de la localización de una lesión de neurona motora superior?

### 3. CEREBELO

#### Anatomía

La corteza cerebelosa se puede dividir en tres regiones anatómicas (figura 7-11B). El lóbulo floclunodular, integrado por floculo y nódulo del vermis, tiene conexiones con los núcleos vestibulares y es importante para controlar la postura y el movimiento ocular. El lóbulo anterior (figura 7-11A) yace rostral a la fisura primaria e incluye el resto del vermis. Recibe estímulos propioceptivos provenientes de los músculos y los tendones en la vía de los fascículos espinocerebelosos dorsal y ventral, e influye sobre postura, tono muscular y marcha. El lóbulo posterior, que comprende el resto de los hemisferios cerebelosos, recibe impulsos importantes provenientes de la corteza cerebral en la vía de los núcleos pontinos y de los pedúnculos cerebelosos medios, y tiene importancia para

la coordinación y la planeación de los movimientos voluntarios finos iniciados en la corteza cerebral.

Las fibras eferentes provenientes de estos lóbulos se proyectan a los núcleos cerebelosos profundos, de donde, a su vez, se proyectan a cerebro y tallo encefálico a través de dos vías importantes (figura 7-12). El núcleo del techo (también llamado núcleo *fastigiatum*) recibe impulsos provenientes del vermis y envía fibras a los núcleos vestibulares bilaterales y a los núcleos reticulares del puente de Varolio, y al bulbo raquídeo en la vía de los pedúnculos cerebelosos inferiores. Otras regiones de la corteza cerebelosa envían fibras a los núcleos dentado, emboliforme y globoso, cuyas eferentes forman los pedúnculos cerebelosos superiores, ingresan a la parte superior del puente de Varolio, decusan por completo en el mesencéfalo inferior y viajan al núcleo rojo contralateral. En éste terminan algunas fibras, mientras que otras ascienden al núcleo ventrolateral del tálamo, desde donde las neuronas talámicas envían fibras eferentes ascendentes a la corteza cerebral homolateral. Antes de la decusación en el mesencéfalo un pequeño haz de fibras desciende y termina en los núcleos reticulares en la porción inferior del tallo encefálico. Por tanto, el cerebelo controla el movimiento a través de conexiones con la corteza cerebral motora y los núcleos del tallo encefálico.

#### Fisiología

El cerebelo tiene la función de la coordinación de los grupos musculares, controla la posición erecta y la marcha, y regula el tono muscular. La lesión del cerebelo, más que producir parálisis, interfiere con la ejecución de las tareas motoras. La manifestación principal de la enfermedad cerebelosa consiste en la ataxia, en la cual se retarda el inicio de los movimientos sencillos y disminuyen las velocidades de aceleración y desaceleración de estos movimientos; y esto genera temblor de intención y dismetría ("pasarse"). Las lesiones de los hemisferios cerebelosos afectan las extremidades y producen ataxia en éstas, en tanto que las lesiones de la línea media afectan los músculos axiales y producen ataxia del tronco y de la marcha, así como trastornos de los movimientos oculares. Las lesiones cerebelosas a menudo se acompañan con hipotonía debida a la depresión de las actividades de las neuronas motoras  $\alpha$  y  $\gamma$ . En la lesión unilateral del cerebelo o de los pedúnculos cerebelosos, los signos de la ataxia aparecen en los miembros homolaterales. Sin embargo, con la lesión localizada más allá de la decusación de las fibras cerebelosas eferentes en el mesencéfalo, los signos clínicos se presentan en el lado contralateral a la lesión.

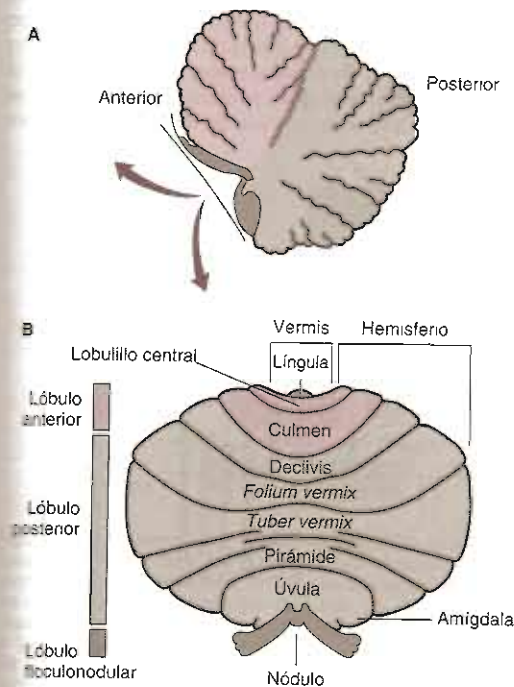


Figura 7-11. Las divisiones anatómicas del cerebelo vistas en corteza sagital (A); desplegadas (flechas) y vistas por detrás (B). Producida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)



#### AUTOEVALUACIÓN

12. ¿En qué consiste la participación general del cerebelo?
13. ¿Cuáles son las regiones anatómicas del cerebelo, qué es lo que controlan y cuáles son las otras regio-

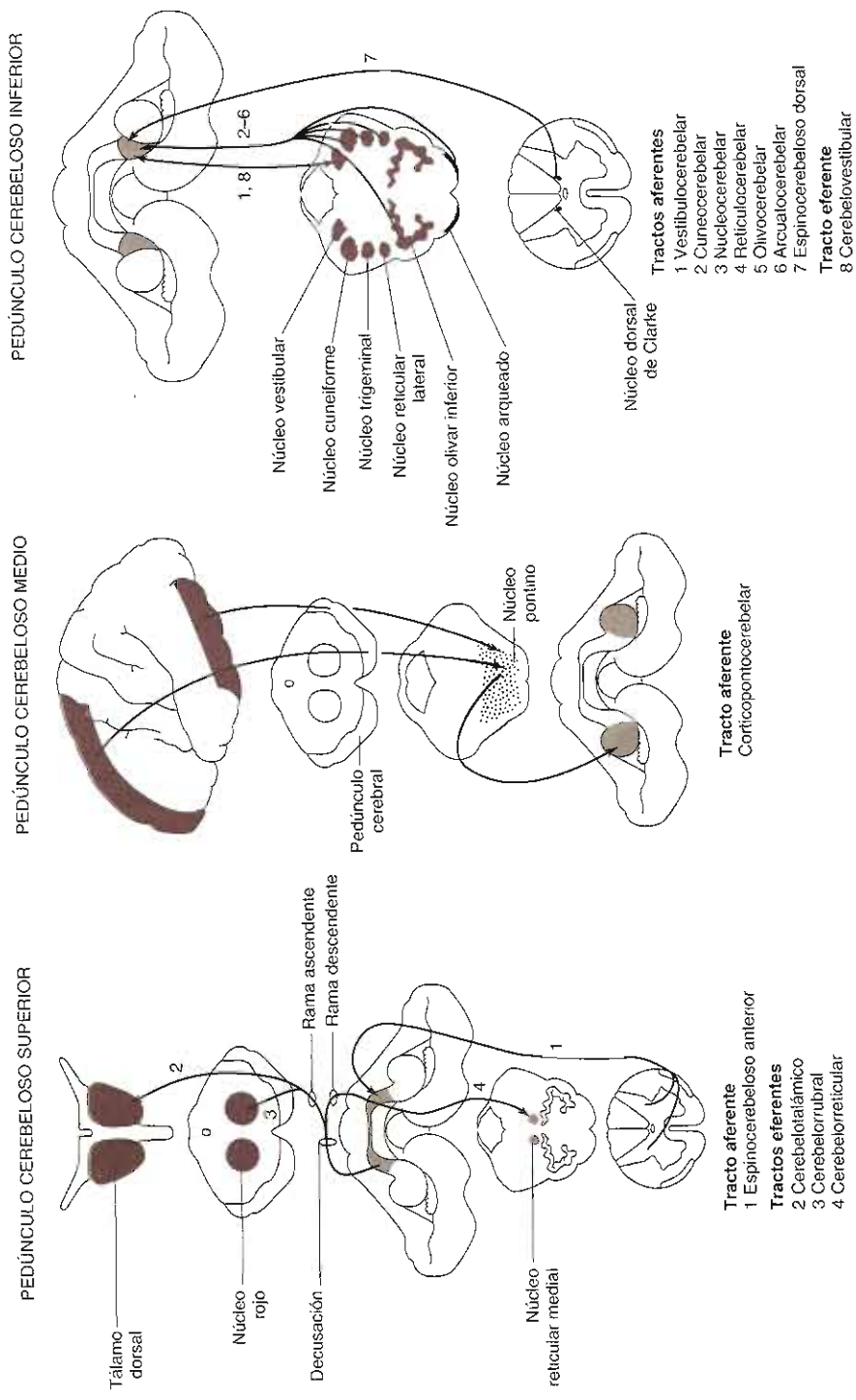


Figura 7-12. Las conexiones cerebelosas en los pedúnculos cerebelosos superior, medio e inferior. Los pedúnculos se indican con la sombra gris y las regiones hacia y desde las cuales se proyectan con color azul. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology* 5th ed. McGraw-Hill, 2002; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

nes del encéfalo a través de las cuales establecen conexiones?

14. ¿En qué estriban las consecuencias de la lesión del cerebelo y cuáles son los síntomas y los signos que se presentan en los pacientes con lesiones cerebelosas?
15. ¿Cuál es punto debajo del cual las lesiones cerebelosas unilaterales se manifiestan en el lado opuesto?

#### 4. GANGLIOS BASALES

##### Anatomía

Varios núcleos subcorticales, talámicos y del tallo encefálico son cruciales para la regulación del movimiento voluntario y la conservación de la postura. Éstos incluyen los ganglios basales —núcleo caudado y putamen (cuerpo estriado), globo pálido, sustancia negra y núcleos subtalámicos. También incluyen los núcleos rojos y los núcleos reticulares mesencefálicos. Las vías principales que involucran estas estructuras forman tres circuitos neuronales (figura 7-13). El primero consiste en el asa corteza-ganglios basales-tálamo-corteza. Los impulsos, sobre todo los provenientes de las cortezas premotora, motora primaria y sensorial primaria (áreas 1, 2, 3, 4 y 6), se proyectan al cuerpo estriado, y éste envía fibras a las porciones medial y lateral del globo pálido. Las fibras provenientes del globo pálido forman el asa y el fascículo lenticulares que pasan a través de la cápsula interna y se proyectan a los núcleos talámicos ventral e intralaminar. Para completar el asa los axones provenientes de

estos núcleos se proyectan a las cortezas premotora y motora primaria (áreas 4 y 6). En la segunda asa, la sustancia negra envía fibras dopaminérgicas al cuerpo estriado, el cual tiene conexiones recíprocas con la sustancia negra; ésta también se proyecta al tálamo ventromedial. La tercera asa está compuesta de conexiones recíprocas entre el globo pálido y el núcleo subtalámico, además envía fibras eferentes a la sustancia negra y al cuerpo estriado.

##### Fisiología

Los circuitos de los ganglios basales regulan amplitud, velocidad e inicio de los movimientos. Las enfermedades de los ganglios basales producen alteraciones del movimiento y en conjunto se les conoce como trastornos del movimiento. Éstos se caracterizan por déficit motores (bradicinesia, acinesia, pérdida de los reflejos posturales) o activación anormal del sistema motor que resulta en rigidez, temblor y movimientos involuntarios (corea, atetosis, balismo y distonía).

Dentro de los ganglios basales se encuentran neuronas que liberan diferentes neurotransmisores, pero sólo se comprende parcialmente la participación de éstos en los estados patológicos. La acetilcolina está presente en grandes concentraciones en el cuerpo estriado, en el cual se sintetiza y libera por neuronas grandes de Golgi tipo 2 (figura 7-14). La acetilcolina actúa como un neurotransmisor excitador en las neuronas espinosas de tamaño medio en el cuerpo estriado, mismas que sintetizan y liberan el neurotransmisor inhibitorio GABA, que se proyectan al globo pálido. La dopamina se sintetiza en las neuronas de la sustancia negra, cuyos axones forman la vía nigroestriada que termina en el cuerpo estriado. La do-

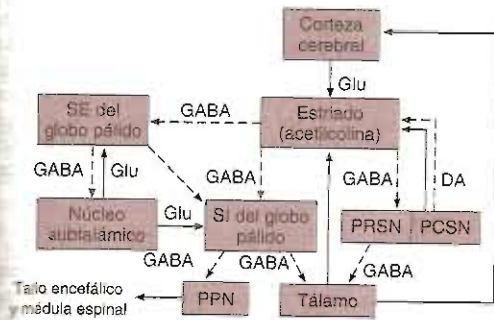


Figura 7-13. Diagrama de las conexiones principales de los ganglios basales. Las líneas continuas indican las vías excitadoras, las líneas punteadas las vías inhibitorias. En las vías se indican los neurotransmisores cuando éstos se conocen. Glu, glutamato; DA, dopamina. La acetilcolina constituye el transmisor producido por las interneuronas en el cuerpo estriado, es decir, en el putamen y en el núcleo caudado, las cuales tienen conexiones similares. PRSN, parte reticular de la sustancia negra; PCSN, parte compacta de la sustancia negra; SE, segmento externo; SI, segmento interno. El núcleo subtalámico también se proyecta a la parte compacta de la sustancia negra, esta vía se omitió en favor de la claridad. (Reproducida con autorización de Greenberg WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 1995. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

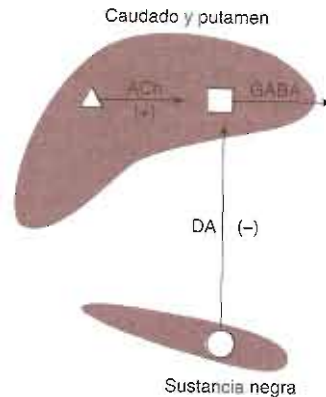


Figura 7-14. La anatomía neuroquímica simplificada de los ganglios basales. Las neuronas dopaminérgicas (DA) ejercen un efecto inhibitorio neto y las neuronas colinérgicas (ACh) un efecto excitador neto sobre el impulso GABAérgico del cuerpo estriado. En la enfermedad de Parkinson degeneran las neuronas dopaminérgicas (DA). El efecto neto consiste en un incremento del estímulo GABAérgico proveniente del cuerpo estriado. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

pamina liberada por estas fibras inhibe las neuronas GABAérgicas del cuerpo estriado. En la enfermedad de Parkinson la degeneración de las neuronas de la sustancia negra da lugar a la pérdida de la inhibición dopaminérgica y a un exceso relativo de actividad colinérgica. Esto incrementa el estímulo GABAérgico proveniente del cuerpo estriado y contribuye a la lentitud del movimiento que es una manifestación cardinal de la enfermedad. Los agonistas anticolinérgicos y de la dopamina tienden a restaurar el equilibrio normal de los impulsos colinérgicos y dopaminérgicos del núcleo estriado, y resultan eficaces en el tratamiento. La patogénesis de la enfermedad de Parkinson se comenta más adelante en este capítulo.

La enfermedad de Huntington se hereda como un trastorno autosómico dominante. Los pacientes desarrollan movimientos involuntarios, rápidos y en sacudidas (corea); y movimientos lentos contorneados de las extremidades proximales y del tronco (atetosis). Degeneran de manera preferente las neuronas espinosas GABAérgicas del cuerpo estriado, lo cual resulta en una disminución neta del impulso GABAérgico de éste. Lo anterior contribuye al desarrollo de la corea y de la atetosis. Los antagonistas de la dopamina, que impiden la inhibición del resto de las neuronas del cuerpo estriado por las fibras dopaminérgicas del cuerpo estriado, disminuyen los movimientos involuntarios. Las neuronas en las capas profundas de la corteza cerebral también se degeneran al inicio de la enfermedad, y más tarde esto se extiende a otras regiones del cerebro, incluyendo el hipocampo y el hipotálamo. De este modo, la enfermedad se caracteriza por defectos cognitivos y trastornos psiquiátricos además del trastorno del movimiento.

El gen para la enfermedad se ubica en el cromosoma 4p y codifica para una proteína de 3 144 aminoácidos huntingtina que se expresa ampliamente e interactúa con varias proteínas implicadas en la endocitosis y el tráfico intracelular, la transcripción genética y la señalización intracelular. La proteína contiene repetición de trinucleótidos (CAG) de 11 a 34 copias que codifica el dominio de poliglutamina y se expande en pacientes con la enfermedad. La delección del gen en ratones causa muerte embrionaria, mientras que los animales heterocigotos son saludables. Los ratones transgénicos con expansión de la repetición desarrollan un trastorno neurodegenerativo, que sugiere que la enfermedad es ocasionada por efectos tóxicos del aumento de la función de maduración.

No se conoce con certeza el mecanismo por el cual la huntingtina mutante causa enfermedad. La proteína mutante se degrada y los fragmentos resultantes que contienen las repeticiones de glutamina forman agregados que se depositan en forma de inclusiones nucleares y citoplásmicas. Estos fragmentos pueden fijarse en forma anómala a otras proteínas e interferir con el procesamiento proteínico normal o alterar la función mitocondrial. Los fragmentos nucleares pueden interferir con funciones nucleares como expresión de genes. Por ejemplo, en la corteza cerebral la huntingtina mutante reduce la producción de factor neurotrópico derivado del encéfalo al suprimir su transcripción. Además, la huntingtina normal tiene efectos protectores para la corteza y neuronas

del cuerpo estriado, y bloquea la procaspasa 9, una enzima necesaria para la apoptosis (muerte celular programada). Por tanto, la pérdida de actividad de este factor neurotrópico y el aumento de la actividad de la caspasa podrían promover la pérdida de células del cuerpo estriado en la enfermedad de Huntington.



## AUTOEVALUACIÓN

16. ¿Cuáles son los núcleos que integran los ganglios basales, y en qué consiste su participación funcional?
17. ¿En qué consisten las consecuencias clínicas de las lesiones en los ganglios basales?
18. ¿Cuáles son algunos de los neurotransmisores en los ganglios basales y en qué consisten las participaciones de dichos neurotransmisores en los trastornos funcionales de los ganglios basales?

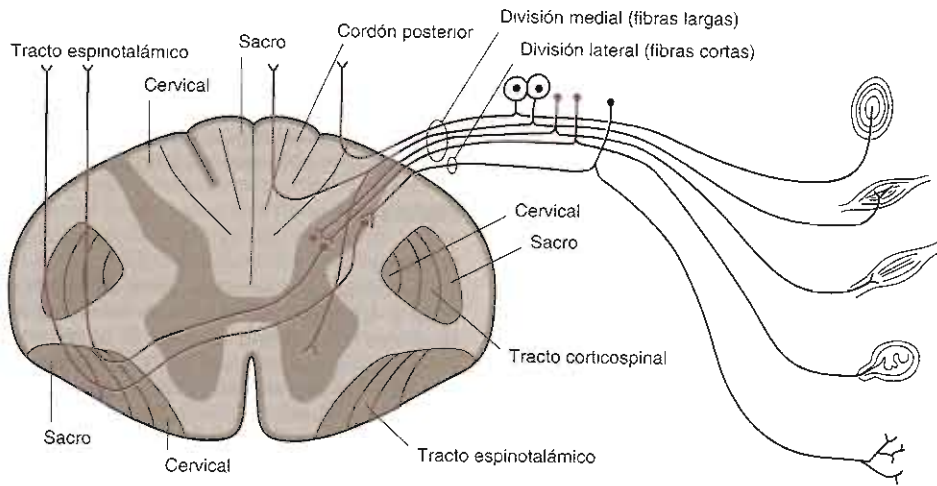
## SISTEMA SOMATOSENSORIAL

Las vías somatosensoriales conducen información acerca del tacto, presión, temperatura, dolor, vibraciones, posición y movimiento de las partes corporales. Esta información hace relevo en los núcleos talámicos y se integra en la corteza sensorial de los lóbulos parietales para proporcionar la advertencia consciente de la sensación. La información también se envía a las neuronas motoras corticales para ajustar los movimientos finos y controlar la postura. Algunas fibras sensoriales ascendentes, en particular las fibras para el dolor, ingresan al mesencéfalo y se proyectan a la amígdala y a la corteza límbica, en donde contribuyen a las respuestas emocionales al dolor. Los estímulos dolorosos activan las vías locales de la médula espinal que inducen la descarga de las neuronas motoras inferiores y producen un reflejo de retiro. Por tanto, las vías somatosensoriales proporcionan información que guía los movimientos y atienden funciones protectoras.

### Anatomía

Diversos órganos terminales especializados y terminaciones nerviosas libres transducen los estímulos sensoriales a señales neurológicas e inician la descarga de las fibras nerviosas sensoriales. Las fibras que median la sensación cutánea proveniente del tronco y de las extremidades viajan hacia la médula espinal en nervios sensoriales o sensorimotora mixtos (figura 7-15). Los nervios sensoriales cutáneos contienen pequeñas fibras A $\delta$  mielínicas que transmiten la información respecto al dolor, la temperatura, fibras mielínicas más largas que median el tacto y la sensación de presión, y fibras más numerosas autónomas y amielínicas C para el dolor. Las fibras propioceptivas mielínicas, y las fibras aferentes y eferentes de los husos musculares viajan en los nervios sensorimotora mayores. Los cuerpos celulares de las neuronas





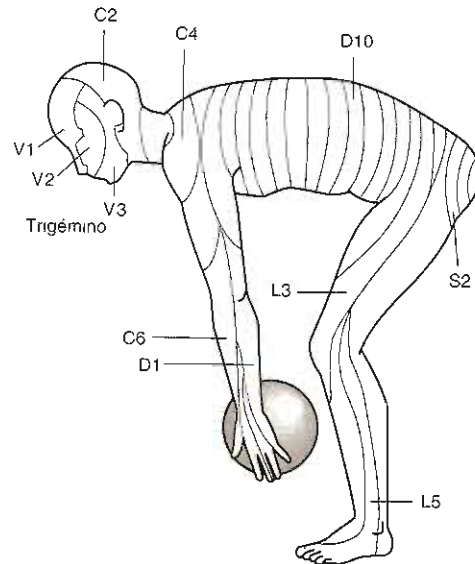
**Figura 7-15.** Esquema de un segmento de la médula espinal con la raíz dorsal, las células ganglionares y los órganos sensoriales. Los órganos sensoriales que se muestran corresponden (de arriba a abajo) al corpúsculo de Pacini, huso muscular, órgano tendinoso, terminaciones encapsuladas y nerviosas libres. También se muestra el arreglo somatotópico de las fibras en las columnas posteriores, en el fascículo espinalámico y en el fascículo corticospinal. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

sensoriales están en los ganglios de la raíz dorsal, y las proyecciones centrales de dichas células ingresan a la médula espinal en la vía de las raíces dorsales de la médula. La inervación de la piel, los músculos y el tejido conjuntivo circundante se realiza por segmentos, y cada raíz inerva una región de la piel conocida como dermatoma (figura 7-16). Los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales que inervan la cara residen en el ganglio del trigémino y las proyecciones centrales las envían en el nervio trigémino para que ingresen al tallo encefálico. La inervación de la cara por el trigémino se subdivide en tres regiones, cada una inervada por una de las tres ramas del mismo.

Las raíces dorsales ingresan al asta dorsal de la médula espinal (figura 7-15). Las fibras mielínicas largas se dividen en ramas ascendente y descendente y cada una hace sinapsis con neuronas dorsales de la sustancia gris dentro de unos cuantos segmentos o viajan en las columnas dorsales para terminar en los núcleos *gracilis* o *cuneatus* homolaterales en la parte inferior del bulbo raquídeo. Las neuronas secundarias del asta dorsal también envían axones hasta las columnas dorsales. Conforme se añaden fibras, las de las columnas dorsales se desplazan en sentido medial, de manera que en la médula cervical las fibras de la pierna se localizan mediales y las fibras del brazo lateral (figura 7-15). Los núcleos *gracilis* y *cuneatus* envían fibras que cruzan la línea media del bulbo raquídeo y ascienden hasta el tálamo como lemnisco medial (figura 7-17). El sistema del lemnisco-columna dorsal lleva la información sobre la presión, posición de la extremidad, vibración, dirección del movimiento, reconocimiento de la forma y la textura, y discriminación de dos puntos.

Las fibras delgadas mielínicas y amielínicas ingresan a la porción lateral del asta dorsal y hacen sinapsis con las neuronas dorsales de la médula en el espacio de 1 o

2 segmentos. La mayor parte de las fibras secundarias provenientes de estas células cruzan en la comisura anterior de la médula y ascienden en el cordón de la médula anterolateral como fascículos espinalámicos laterales.



**Figura 7-16.** La distribución segmentaria del cuerpo vista en una posición cuadrúpeda aproximada; incluye la distribución sensorial del nervio trigémino (V). (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

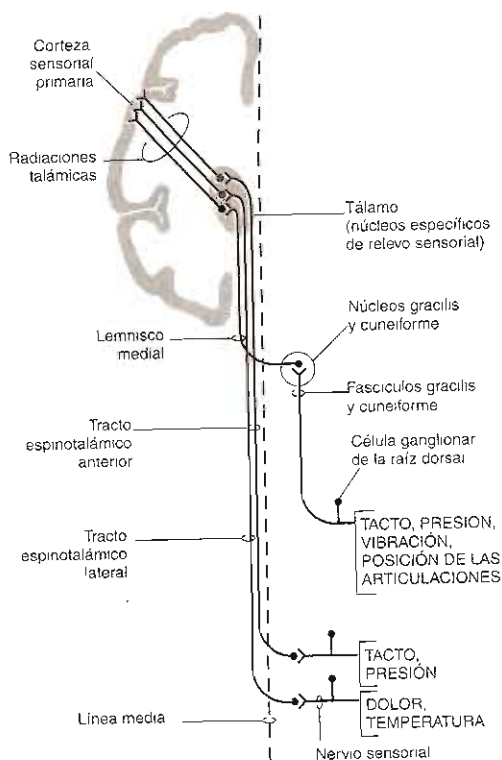


Figura 7-17. Las vías sensoriales que conducen las sensaciones del tacto, presión, vibración, posición articular, dolor y temperatura. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP. *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Las fibras cruzadas se agregan en el lado interno del fascículo, de manera que en la médula cervical las fibras de la pierna se localizan superficialmente y las del brazo están más profundas. Estas fibras llevan información del dolor, temperatura y sensación del tacto.

La sensación proveniente de la cara viaja en las fibras sensoriales del trigémino, las cuales ingresan al puente y descienden hasta el bulbo raquídeo y la parte cervical superior de la médula espinal (figura 7-18). Las fibras que llevan información sobre el dolor y la sensación de la temperatura terminan en el núcleo del fascículo espinal del V par craneal, el cual forma una continuidad con el asta dorsal de la médula cervical. El tacto, presión e información postural viajan en las fibras que terminan en el núcleo sensorial principal y en el núcleo mesencefálico del nervio trigémino. Los axones originados en los núcleos del trigémino cruzan la línea media y ascienden como el lemnisco del trigémino justo mediales al fascículo espinotalámico. Las fibras provenientes del fascículo espinotalámico, lemnisco medial y lemnisco del trigémino ingresan al mesencéfalo y terminan en los núcleos talámicos posteriores, sobre todo en el núcleo ventral posterolateral, junto con las fibras sensoriales ascenden-

tes provenientes de la médula espinal. Estos núcleos talámicos se proyectan a la corteza somatosensorial primaria (áreas de Brodmann 3, 1 y 2) y al área somatosensorial secundaria en la banda superior de la cisura de Silvio (circunvolución cerebral lateral). La región somatosensorial primaria está organizada de manera somatotópica igual que la corteza motora primaria.

## Fisiología

### A. Dolor

Las terminaciones nerviosas libres de las fibras C amielínicas y las fibras Ad mielínicas de diámetro pequeño conducen información sensorial de la piel en respuesta a los estímulos químico, térmico y mecánico. La estimulación intensa de estas terminaciones nerviosas evoca la sensación de dolor. A diferencia de la piel, los tejidos más profundos son relativamente insensibles a los estímulos químicos o nocivos. Sin embargo, las condiciones inflamatorias pueden sensibilizar las vías aferentes sensoriales provenientes de los tejidos profundos para evocar el dolor después de la estimulación mecánica. Al parecer, esta sensibilización está mediada por bradicinina, prostaglandinas y leucotrienos liberados durante la respuesta inflamatoria. La información proveniente de las fibras aferentes primarias hace relevo en la vía de los ganglios sensoriales del asta dorsal de la médula espinal y a continuación sigue al fascículo espinotalámico contralateral, mismo que se conecta a las neuronas talámicas que se proyectan a la corteza somatosensorial.

La lesión de estas vías produce un déficit en la discriminación del dolor y la temperatura, y también puede originar sensaciones anormales dolorosas (disestesia), por lo general en la región de la pérdida sensorial. El dolor se denomina dolor neuropático y con frecuencia

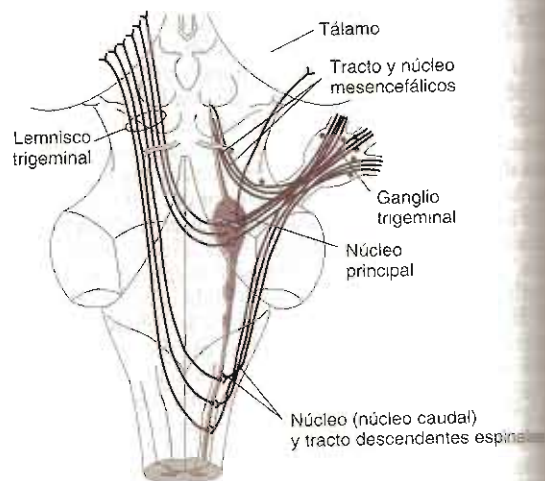


Figura 7-18. Esquema del sistema del trigémino. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tiene una extraña calidad de quemadura, punzada u hormigueo, o es semejante a una descarga eléctrica. Puede originarse mediante diversos mecanismos. Las fibras nerviosas periféricas lesionadas se hacen muy mecanosensibles y se pueden descargar de manera espontánea sin estimulación. Estas fibras también desarrollan susceptibilidad a la noradrenalina liberada a partir de las neuronas posganglionares simpáticas. Los impulsos eléctricos pueden diseminarse de manera anormal desde una a otra fibras (conducción errática), y promover la descarga espontánea de múltiples fibras. Los neuropéptidos liberados por los nervios lesionados pueden reclutar elementos de una reacción inflamatoria que desencadene dolor. Las neuronas espinales desnervadas en el asta dorsal pueden activarse de manera espontánea. En respuesta a la lesión tiene lugar la reorganización sináptica en el encéfalo y en la médula espinal, y esto puede disminuir el umbral al dolor. Además, la inhibición de las vías moduladoras de la transmisión de la información sensorial en la médula espinal y en el tallo encefálico puede promover el dolor neuropático.

Los circuitos moduladores del dolor ejercen gran influencia sobre la percepción de la intensidad del dolor. Una de tales vías (figura 7-19) está compuesta de células en la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, las cuales reciben aferentes provenientes de la corteza frontal y del hipotálamo, y que se proyectan a las neuronas medu-

lares rostroventrales. Éstas, a su vez, se proyectan en la sustancia blanca dorsolateral de la médula espinal y terminan en las neuronas del asta dorsal. En otros núcleos del tallo encefálico (*locus coeruleus*, núcleos dorsal del rafe y reticular de células gigantes) se originan vías descendentes adicionales. Los neurotransmisores principales utilizados por estos sistemas incluyen endorfinas, serotonina y noradrenalina, y son la base de la estrategia farmacológica para usar opioides, agonistas de la serotonina e inhibidores de la recaptación de la noradrenalina en el tratamiento del dolor.

### B. Propriocepción y sentido de la vibración

Los receptores en los músculos, tendones y articulaciones proveen información respecto de la presión profunda, así como de la posición y el movimiento de las partes corporales. Esto permite que la persona determine el tamaño, peso, forma y textura de un objeto. La información hace relevo en la médula espinal en la vía de las fibras mielínicas A $\alpha$  y A $\beta$  largas y llega al tálamo en el sistema cordón dorsal-lemnisco. La detección de la vibración requiere de los sentidos del tacto y de los cambios rápidos en la presión profunda. Esto depende de múltiples fibras sensoriales cutáneas y profundas, y se deteriora en las lesiones de múltiples nervios periféricos, de las columnas dorsales, del lemnisco medial o del tálamo, pero rara vez en las lesiones de nervio único. El sentido vibratorio por lo general se deteriora junto con la propiocepción.

### C. Sensación discriminativa

La corteza sensorial primaria provee la advertencia de la información somatosensorial y la capacidad de realizar discriminaciones sensoriales. El tacto, dolor, temperatura y sentido de la vibración se consideran las principales modalidades de la sensación y están relativamente conservados en los pacientes con lesión de la corteza sensorial o de las proyecciones que llegan a ésta provenientes del tálamo. En contraste, se deterioran las tareas complejas que requieren la integración de múltiples estímulos somatosensoriales y con las informaciones auditiva o visual. Esto incluye la capacidad para diferenciar dos puntos entre sí cuando se tocan sobre la piel (discriminación de dos puntos), localizar los estímulos táctiles, percibir la posición en el espacio de las partes corporales, reconocer letras o números escritos sobre la piel (grafestesia), e identificar los objetos por su forma, tamaño y textura (estereognosia).

### D. Anatomía de la pérdida sensorial

Los patrones de la pérdida sensorial con frecuencia indican el nivel de la afección en el sistema nervioso. La pérdida sensorial distal simétrica en las extremidades, que afecta las piernas más que a los brazos, por lo general significa un trastorno generalizado de múltiples nervios periféricos (polineuropatía). Los síntomas y los déficit sensoriales pueden estar restringidos a la distribución de sólo un nervio periférico (mononeuropatía) o a dos o más nervios periféricos (mononeuropatía múltiple). Los signos y síntomas limitados a un dermatoma indican una lesión de la raíz medular (radiculopatía).

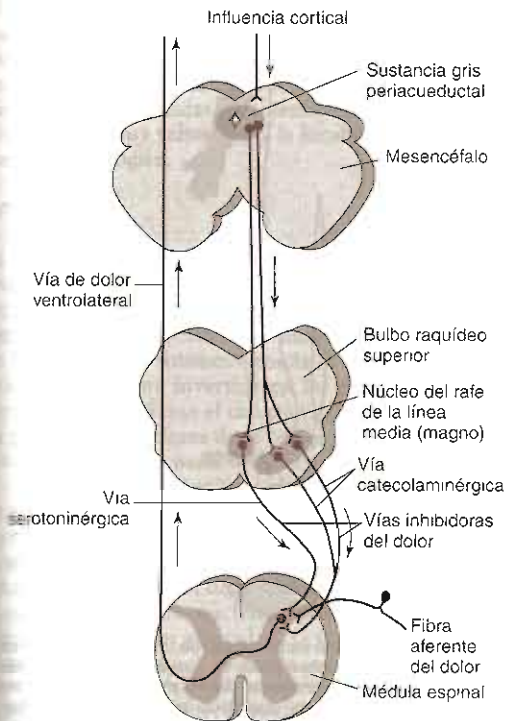


Figura 7-19. Esquema de las vías involucradas en el control del dolor. (Cortesía de A. Basbaum.)

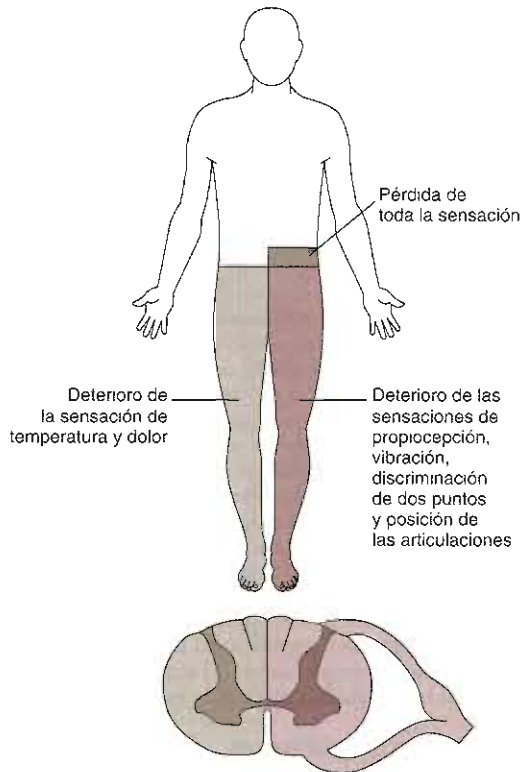


Figura 7-20. El síndrome de Brown-Séquard con lesión en el décimo nivel dorsal izquierdo (no se muestra el déficit motor). (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

La separación de los fascículos de fibras y el acomodo somatotópico de éstas en la médula espinal da origen a diferentes patrones de pérdida sensorial. Las pérdidas de las sensaciones del dolor y temperatura en un lado del cuerpo y de la propiocepción en el lado opuesto acontecen con las lesiones que afectan 50% de la médula en el lado del déficit propioceptivo (síndrome de Brown-Séquard; figura 7-20). La compresión de la parte superior de la médula espinal produce primero la pérdida de las sensaciones del dolor, temperatura y tacto en las piernas, ya que las fibras espinotalámicas de éstas se localizan más superficialmente. La compresión más intensa compromete las fibras provenientes del tronco. En los pacientes con compresión de la médula espinal la lesión con frecuencia está por arriba del dermatoma superior afectado por el déficit. Por tanto, los estudios radiográficos deben ajustarse para visualizar la médula en y por arriba del nivel del déficit sensorial detectado durante el examen físico. Las lesiones intrínsecas de la médula que afectan las porciones centrales de ésta a menudo deterioran las sensaciones del dolor y de la temperatura a nivel de la lesión, pues las fibras que cruzan la comisura ante-

rior e ingresan a los fascículos espinotalámicos están situadas más hacia el centro. Por tanto, el aumento de diámetro del canal cervical central en la siringomielia típicamente produce pérdida de las sensaciones del dolor y de la temperatura a lo largo de los hombros y la parte superior de los brazos (figura 7-21).

Las lesiones del tallo encefálico que afectan el fascículo espinotalámico producen pérdida de las sensaciones del dolor y temperatura en el lado opuesto del cuerpo. Tales lesiones en el bulbo raquídeo pueden afectar el núcleo espinal del trigémino, localizado en las cercanías, resultar en un déficit sensorial "cruzado" que involucra el lado ipsilateral de la cara y el contralateral de las extremidades. Los fascículos espinotalámico y trigeminotálamico se encuentran muy cercanos entre sí por arriba del bulbo raquídeo, y las lesiones en este sitio producen pérdida sensorial contralateral de la cara y de las extremidades. Las fibras mediales del lemnisco en el mesencéfalo y el tálamo corren juntas con las fibras del dolor y de la temperatura, y las lesiones tienen más probabilidad de afectar toda sensación primaria contralateral a la lesión. Debido a que las fibras sensoriales convergen en el tallo

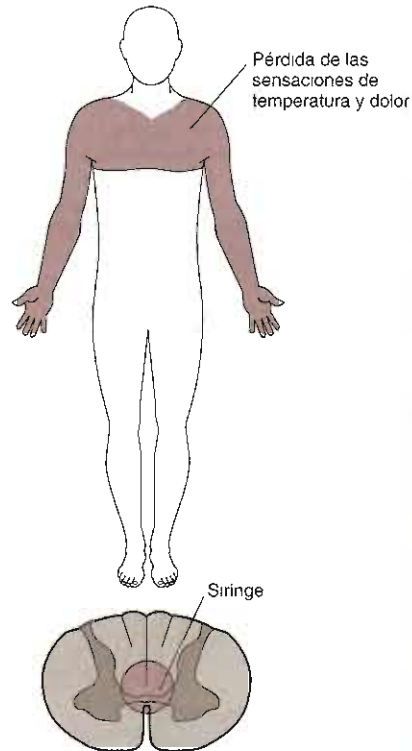
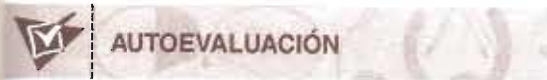


Figura 7-21. Siringomielia (la presencia de una cavidad en la médula espinal debida al desdoblamiento de nuevas formaciones gliales), se presenta clínicamente con dolor y parestesias segmentarias y atrofia muscular de las manos que afecta la porción cervicodorsal de la médula. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

mo, las lesiones tienden a producir pérdidas muy iguales de las sensaciones del dolor, temperatura y propiocepción en la mitad contralateral de cara y cuerpo. Las lesiones de la corteza sensorial del lóbulo parietal afectan la sensación de discriminación en el lado opuesto del cuerpo, mientras que las modalidades primarias de la sensación pueden permanecer relativamente intactas a la detección.



19. ¿Cuáles son las fibras que transmiten el dolor y de qué manera se separan de las fibras que transmiten la información propioceptiva en la médula espinal?
20. ¿En qué radican las diferencias en las características de la pérdida sensorial a diferentes niveles del sistema nervioso?
21. ¿En qué consiste la función de la corteza sensorial del lóbulo parietal, y en qué estriban las características clínicas de la lesión en esta región?

## VISIÓN Y CONTROL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

El sistema visual provee la fuente más importante de información sensorial respecto al ambiente. El sistema visual y las vías para el control de los movimientos oculares están entre los mejor caracterizados del sistema nervioso. Familiarizarse con estas características neuroanatómicas a menudo es muy valioso para la localización de la enfermedad neurológica.

### Anatomía

La córnea y cristalino oculares refractan y enfocan las imágenes sobre la porción posterior, fotosensible, de la retina. La retina posterior contiene dos clases de células fotorreceptoras especializadas: bastones y conos, los cuales transducen los fotones en señales eléctricas. En la retina la imagen está invertida en los planos horizontal y vertical de manera que el campo visual inferior cae sobre las porciones superiores de la retina y el campo lateral se proyecta en la mitad nasal de la retina.

Las fibras provenientes de la mitad nasal de la retina cruzan la porción medial del nervio óptico y cruzan al otro lado en el quiasma óptico (figura 7-22). Cada fascículo óptico contiene fibras provenientes de la misma mitad del campo visual de ambos ojos. Los fascículos ópticos terminan en los núcleos geniculados laterales del tálamo. Las neuronas geniculadas externas mandan fibras hacia la corteza visual primaria en el lóbulo occipital (figura 17, corteza calcarina; véase figura 7-9). Estas fibras cruzan las radiaciones ópticas, que se extienden a través de la sustancia blanca de los lóbulos temporales y la porción anterior de los lóbulos parietales.

Los movimientos oculares son producidos por los músculos extraoculares que funcionan en pares para mover los ojos a lo largo de los tres ejes respectivos (figura 7-23). Estos músculos están inervados por los nervios motor ocular común (III), patético (IV) y motor ocular externo (VI). El nervio motor ocular común inerva los músculos rectos medial, superior e inferior ipsolaterales y los músculos oblicuos inferiores. También inerva el elevador del párpado ipsolateral, el cual, como su nombre lo indica, eleva el párpado. El nervio motor ocular común también tiene fibras parasimpáticas que median la constricción pupilar (véase adelante). Las fibras del nervio patético forman una decusación antes de abandonar el tallo encefálico, y cada nervio patético inerva el músculo oblicuo superior contralateral. El nervio motor ocular externo inerva el músculo recto lateral del mismo lado.

Los centros cortical y del tallo encefálico de la mirada inervan el núcleo del motor ocular externo y proveen el control supranuclear de la mirada. En el tegmento del mesencéfalo se localiza un centro de la mirada vertical, y los centros de la mirada lateral están en la formación reticular paramediana del puente. Cada centro de la mirada lateral envía fibras al núcleo ipsolateral adyacente del motor ocular externo y, en la vía del fascículo longitudinal medial, al núcleo del motor ocular común contralateral. Por tanto, la activación del centro lateral derecho de la mirada estimula la desviación conjugada de los ojos hacia la derecha. Los movimientos oculares sacádicos se inician en los campos visuales frontales de la corteza premotora, que estimulan los movimientos oculares conjugados en el lado opuesto. Los movimientos oculares más lentos involucrados en el seguimiento de objetos en movimiento están controlados por los centros parietooccipitales de la mirada, y éstos estimulan la mirada conjugada en el mismo lado del centro. Estas áreas corticales controlan los movimientos oculares a través de las conexiones con los centros de la mirada en el tallo encefálico.

El tamaño de las pupilas lo determina el equilibrio entre las descargas parasimpática y simpática a los músculos pupilares. Los núcleos parasimpáticos de Edinger-Westphal del motor ocular común envían fibras en estos nervios, las cuales hacen sinapsis en los ganglios ciliares dentro de las órbitas e inervan los músculos constrictores de la pupila.

La parte motora de la dilatación pupilar se controla mediante un sistema de tres neuronas (figura 7-24). El sistema está compuesto por los axones provenientes de las neuronas en el hipotálamo posterolateral, las cuales descienden a través del tegmento lateral del tallo encefálico y el cordón intermediolateral de la médula espinal cervical hasta el nivel de D1. Las fibras terminan en este sitio en las neuronas preganglionares simpáticas dentro de la sustancia gris lateral de la médula dorsal. Estas neuronas envían axones que hacen sinapsis con las neuronas posganglionares en el ganglio cervical superior. Las neuronas posganglionares envían fibras que viajan con la arteria carótida interna y la primera rama del nervio trigémino para inervar el iris. Las fibras también inervan los

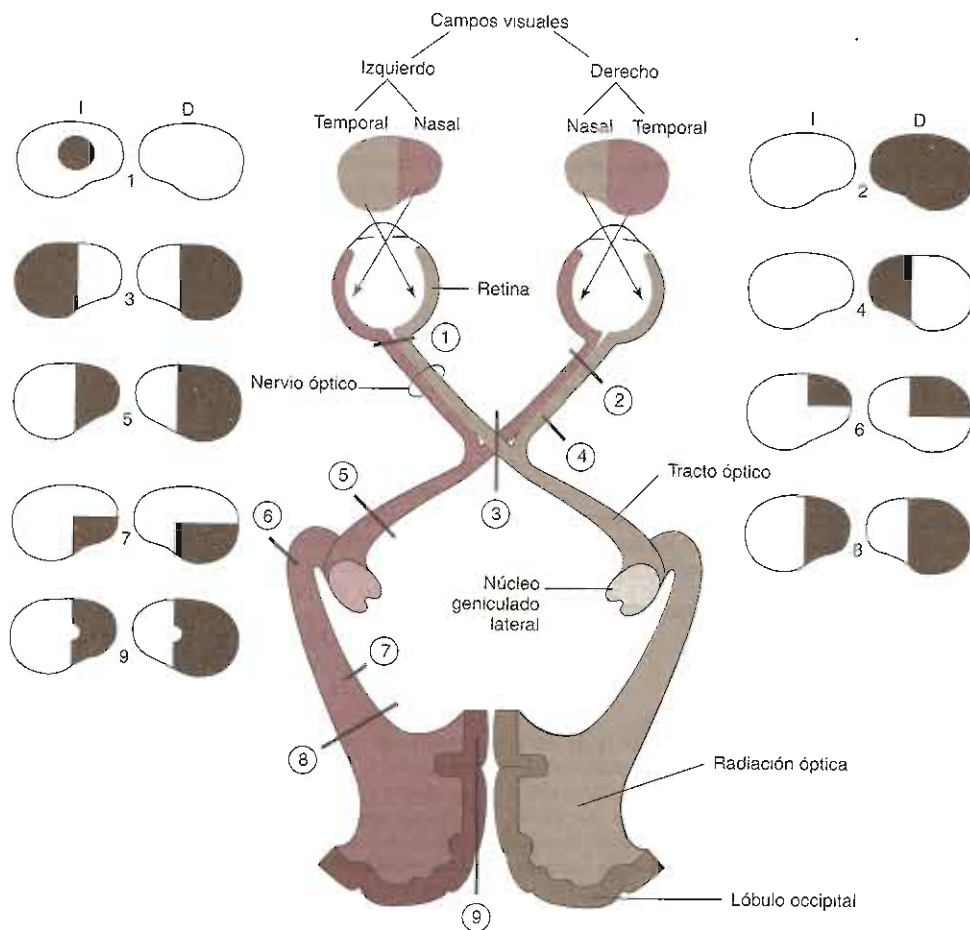


Figura 7-22. Los defectos frecuentes de los campos visuales y las bases anatómicas correspondientes. (1) Escotoma central producido por la inflamación del disco óptico izquierdo (neuritis óptica) o del nervio óptico (neuritis retrobulbar). (2) Ceguera total del ojo derecho como consecuencia de una lesión completa del nervio óptico derecho. (3) Hemianopsia bitemporal debida a la presión ejercida sobre el quiasma óptico por un tumor hipofisario. (4) Hemianopsia nasal derecha por una lesión periquiasmática (p.e., calcificación de la arteria carótida interna). (5) Hemianopsia homónima derecha por una lesión del fascículo óptico izquierdo. (6) Cuadrantanopsia homónima superior derecha como consecuencia de la afección parcial de la radiación óptica por una lesión en lóbulo temporal izquierdo (asa de Meyer). (7) Cuadrantanopsia homónima inferior derecha por una lesión parcial de la radiación óptica por una lesión en el lóbulo parietal izquierdo. (8) Hemianopsia homónima derecha por una lesión completa de la radiación óptica izquierda. (Un defecto similar también puede resultar de la lesión.) (9) Hemianopsia homónima derecha (con respecto de la mácula) resultante de la oclusión de la arteria cerebral posterior. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

músculos tarsales de los párpados. La lesión de estas vías produce el síndrome de Horner, el cual consiste en miosis, ptosis y, en ocasiones, deterioro de la sudación, ipsolaterales a la lesión.

## Fisiología

### A. Visión

Los bastones son sensibles a la escasez de luz y abundan más en las regiones periféricas de la retina. En la retinitis pigmentosa se presenta la degeneración de la retina con inicio en la periferia. Por tanto, la mala visión en la

penumbra es un síntoma temprano de este trastorno. Los conos tienen la responsabilidad de la percepción de los estímulos con luz brillante y de la discriminación de color. Los conos se concentran en la región de la mácula, la cual es crucial para la agudeza visual. La disminución en la discriminación del color con frecuencia es un signo temprano en los trastornos de la retina o del nervio óptico que deterioran la agudeza visual.

El procesamiento visual inicia en la retina, en la cual la información obtenida a partir de los bastones y de los conos se modifica mediante interacciones entre las células bipolares, amacrinas y horizontales. Las amacrinas y

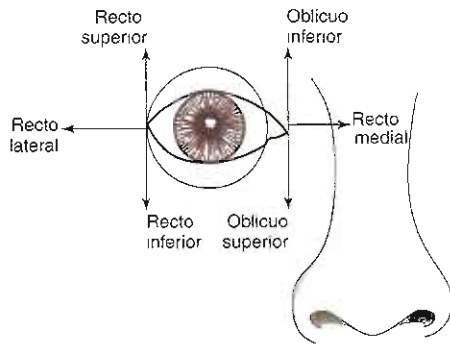


Figura 7-23. Los músculos extraoculares que atienden las seis posiciones cardinales de la mirada. El recto interno lleva el ojo en aducción y el recto externo en abducción. El ojo en aducción se eleva mediante el oblicuo inferior y baja mediante el oblicuo superior; el ojo en abducción se eleva mediante el recto superior y baja mediante el recto inferior. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology* 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

bipolares envían sus estímulos a las células ganglionares, cuyos axones forman el nervio óptico. Los fotorreceptores conducen la información respecto al grado absoluto de iluminación. El procesamiento retiniano deja a las células ganglionares sensibles a las diferencias simultáneas en el contraste para la detección de los bordes en los objetos.

Los axones de las células ganglionares terminan de una manera muy ordenada en capas bien definidas de los núcleos geniculados externos. Debido a la separación de las fibras que tiene lugar en el quiasma óptico, las células receptoras de los campos en el geniculado externo yacen contralaterales al campo visual. Las neuronas geniculadas están acomodadas en seis capas y los axones de las células ganglionares provenientes de cada ojo terminan en capas diferentes. Las células en las diversas capas conservan un sistema de registro, de manera que las células receptoras de los campos en la misma parte de cada capa están en correspondencia con las mismas regiones de las dos retinas. Una proporción mayor de las células está dedicada a la región de la mácula de ambas retinas. Esto refleja la utilización de la retina central para la agudeza fina y la visión del color. Algo del procesamiento visual se realiza en el geniculado, en particular respecto a las percepciones del contraste y los extremos de objetos, así como de la detección del movimiento.

En la corteza visual primaria los campos visuales de los ojos también están representados en una proyección topográfica. Las neuronas corticales están organizadas funcionalmente en columnas perpendiculares a la superficie cortical. Las fibras geniculadas terminan en la capa IV de la corteza visual, y las células de una columna por arriba y por abajo de la capa IV muestran la misma preferencia ocular y similar recepción de los campos. Columnas angostas alternadas de células provenientes de un ojo o del otro yacen en seguida de cada una de las columnas corticales (columnas de la dominancia ocular).

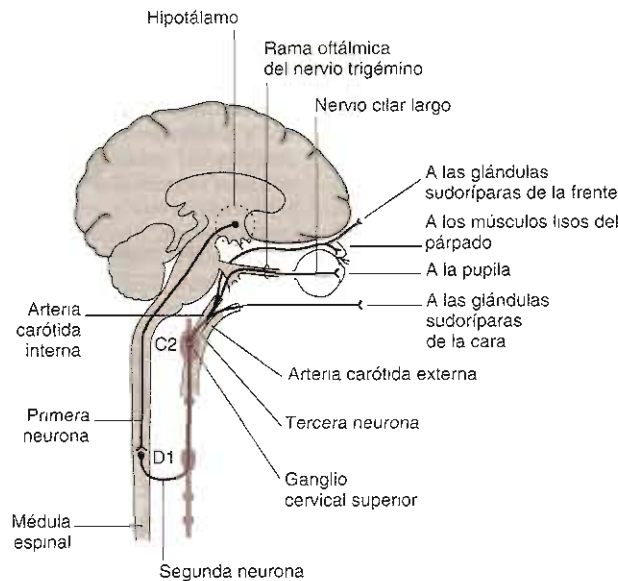


Figura 7-24. Las vías oculosimpáticas. Estas vías de tres neuronas se proyectan desde el hipotálamo hasta el cordón intermediolateral de la médula espinal, en seguida al ganglio cervical superior (simpático) y, finalmente, a la pupila, el músculo liso de los párpados y las glándulas sudoríparas de la frente y de la cara. La interrupción de estas vías origina el síndrome de Horner. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

En la corteza visual primaria se realiza mucho del procesamiento visual, el cual incluye la síntesis de recepciones de campo complejas y las determinaciones del eje de orientación, de la posición y del color. La retina no está representada en la corteza como un sencillo mapa; en vez de esto, cada área de la retina está representada en múltiples columnas y se analiza respecto a la posición, el color y la orientación de los objetos. Como en el geniculado, una parte importante de la corteza visual primaria está dedicada al análisis de la información derivada de las regiones maculares en ambas retinas. Las áreas corticales 18 y 19 (y otras áreas) proveen niveles superiores de procesamiento visual.

La organización anatómica del sistema visual es útil en la localización de la enfermedad neurológica (figura 7-22). Las lesiones en la retina o en los nervios ópticos (lesiones prequiasmáticas) afectan la visión proveniente del ojo ipsilateral. Las lesiones que comprimen la porción central del quiasma, como los tumores hipofisarios, seccionan las fibras que se entrecruzan provenientes de las mitades nasales de ambas retinas y producen hemianopsia bitemporal. Las lesiones que afectan estructuras más allá del quiasma (lesiones retroquiasmáticas) producen pérdida visual en campo contralateral de ambos ojos. Las lesiones que por completo destruyen el fascículo óptico, el núcleo geniculado externo o las radiaciones ópticas de un lado producen una hemianopsia homónima contralateral. La destrucción selectiva de las radiaciones ópticas en el lóbulo temporal produce cuadrantanopsia superior, y las lesiones de las radiaciones ópticas parietales producen cuadrantanopsia inferior. Las porciones posteriores de las radiaciones ópticas y la corteza calcarina reciben el suministro sanguíneo principalmente de la arteria cerebral posterior, en tanto que la región macular de la corteza visual recibe algo de suministro sanguíneo colateral proveniente de la arteria cerebral media. Por tanto, una lesión de la corteza visual primaria por lo general produce hemianopsia homónima contralateral, pero si se debe a la oclusión de la arteria cerebral posterior es posible que se conserve la visión macular.

### B. Movimientos oculares

Los movimientos oculares conjugados se regulan mediante información propioceptiva proveniente de las estructuras del cuello, y por información respecto del movimiento y la posición de la cabeza que vienen del sistema vestibular. Esta información se utiliza para conservar la fijación sobre un punto estacionario al tiempo que se mueve la cabeza. En un comatoso se puede valorar la integridad de estas vías oculo-vestibular y oculocefálica mediante la maniobra de los "ojos de muñeca". Éstos se generan al voltear vigorosamente la cabeza, lo cual, en un paciente comatoso, normalmente produce en un movimiento conjugado de los ojos en dirección opuesta. En una persona consciente la irrigación del oído con 10 a 20 mL de agua fría disminuye la actividad del laberinto en el mismo lado y genera un nistagmo tónico, con el componente rápido en dirección que se aleja del oído irrigado. En el coma se pierde el componente sacádico

rápido y sobre los movimientos oculares domina la influencia vestibular. Por tanto, la irrigación con agua fría produce una desviación de los ojos hacia el oído irrigado. Estas respuestas calóricas se pierden en las lesiones mesencefálicas o del puente, en las lesiones de los laberintos o con los fármacos inhibidores de la función vestibular.

### C. Función pupilar

El tamaño de las pupilas se controla mediante la cantidad de luz ambiental percibida por la retina (figura 7-25). Las fibras provenientes de cada retina terminan en el núcleo pretectal mesencefálico, el cual envía fibras a ambos núcleos de Edinger-Westphal. Las fibras activan la constricción pupilar durante la luz brillante. En la luz tenue se inhibe este reflejo y predomina la influencia de las fibras simpáticas, para producir dilatación pupilar. Las fibras constrictoras de la pupila liberan acetilcolina, que activa los receptores muscarínicos para la acetilcolina y, por tanto, estimula la contracción del esfínter muscular del iris. Las fibras pupilares simpáticas liberan noradrenalina, la cual activa los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos y producen la contracción del músculo radial del iris. Los fármacos inhibidores de los receptores muscarínicos, como la atropina, o los estimulantes de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos como la adrenalina, dilatan la pupila; mientras que los fármacos estimulantes de los receptores muscarínicos o bloqueadores de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos producen constricción.

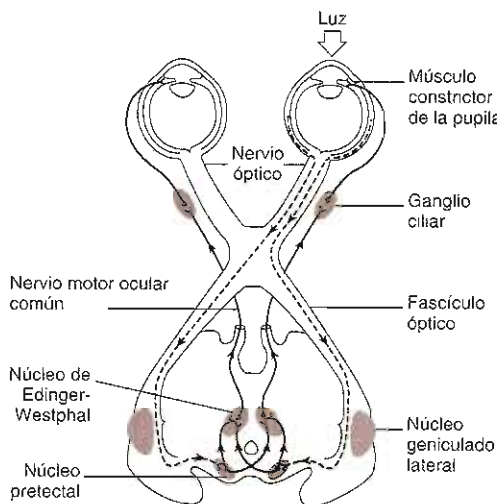


Figura 7-25. Las bases anatómicas del reflejo pupilar a la luz. Las vías visuales aferentes a los núcleos pretectales del mesencéfalo provenientes de la retina están representadas por líneas punteadas; las vías eferentes constrictoras de las pupilas del mesencéfalo hasta las retinas por líneas continuas. Obsérvese que la iluminación de un ojo causa constricción pupilar bilateral. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)





## AUTOEVALUACIÓN

22. ¿Cuál es la vía de las fibras de la retina a la corteza visual?
23. ¿Cuál es la inervación de los músculos extraoculares?
24. Describir cómo las lesiones en varias partes de las vías visuales producen los defectos característicos en los campos visuales.

## AUDICIÓN Y EQUILIBRIO

### Anatomía

Las estructuras del oído medio sirven para amplificar y transmitir los sonidos a la cóclea, donde existen células sensoriales (células pilosas) especializadas organizadas para detectar intervalos en la amplitud y en la frecuencia del sonido. Los conductos semicirculares contienen células pilosas especializadas que detectan el movimiento de la endolinfa contenida en dichos conductos. Células pilosas similares en el sáculo y en el utrículo detectan el movimiento de la membrana otolítica, la cual está compuesta de cristales de carbonato de calcio embebidos en una matriz. Las células pilosas del conducto semicircular detectan la aceleración angular, en tanto que las células pilosas del utrículo y del sáculo detectan la aceleración lineal. Los axones de las neuronas auditivas y vestibulares conforman el VIII par craneal, el cual atraviesa el hueso petroso, se une al nervio facial e ingresa a la fosa posterior a través del conducto auditivo. Las fibras auditivas terminan en el núcleo coclear del puente y las fibras vestibulares lo hacen en el complejo del núcleo vestibular.

Las neuronas cocleares envían fibras bilaterales a una red en el núcleo auditivo del mesencéfalo, y los impulsos finalmente se relevan mediante los núcleos geniculados internos del tálamo hacia la corteza auditiva en la circunvolución temporal superior. Los núcleos vestibulares tienen conexiones con cerebelo, núcleos rojos, centros de la mirada en el tallo encefálico y formación reticular en el mesencéfalo. Los núcleos vestibulares ejercen un control considerable sobre la postura mediante las vías descendentes vestibulospinal, rubrospinal y reticulospinal.

### Fisiología

#### A. Audición

Existen tres tipos de pérdida auditiva: 1) la sordera de conducción se debe a enfermedades del oído externo o del medio que deterioran la conducción y la amplificación del sonido entre el aire y la cóclea; 2) la sordera neurosensorial se debe a las enfermedades de cóclea u VIII par craneal; y 3) la sordera central se debe a las enfermedades que afectan el núcleo coclear o las vías auditivas en el SNC. Como consecuencia de la redundancia de las vías centrales, casi todas las clases de pérdida au-

ditiva se deben a sorderas de conducción o sensorialneuroológica. Además de la pérdida auditiva, las enfermedades auditivas pueden producir *tinnitus*, que es la sensación subjetiva de ruido en el oído. El *tinnitus* debido a trastornos de la cóclea o del VIII par craneal suena como un tono no musical constante y puede describirse como un timbre, pitido, silbido, zumbido o bramido. En la mayoría de las personas acontecen episodios transitorios de *tinnitus* y no están vinculados con enfermedad alguna. El *tinnitus* persistente a menudo se acompaña con pérdida auditiva.

Las sorderas de conducción y sensorialneuroológica se pueden diferenciar mediante el examen de la audición con un diapason que vibre a 512 Hz. En la prueba de Rinne el diapason se sostiene sobre la apófisis mastoides del oído y en seguida se coloca en el meato auditivo. La prueba es positiva si el sonido es mayor en el meato. Normalmente la prueba es positiva, ya que el sonido transmitido por el aire se amplifica en las estructuras del oído medio. En la sordera sensorialneuroológica, si bien la percepción del sonido disminuye, la prueba de Rinne continúa positiva, ya que se conservan intactas las estructuras del oído medio. En la sordera de conducción los sonidos se escuchan un poco menos a través del aire y la prueba es negativa. En la prueba de Weber el diapason se aplica en la línea media de la frente. En la sordera de conducción el sonido se escucha mejor en el oído anormal, en tanto que con la sordera sensorialneuroológica el sonido se escucha mejor en el oído normal. La audiometría puede diferenciar los tipos de pérdida auditiva. En general, la sordera sensorialneuroológica produce una pérdida mayor a los sonidos de tono alto, en tanto que la sordera de conducción produce mayor pérdida de los sonidos de tono bajo.

#### B. Función vestibular

A diferencia de la audición, la función vestibular con frecuencia es afectada por las lesiones pequeñas del tallo encefálico. Los núcleos vestibulares ocupan una gran porción lateral del tallo encefálico y se extienden desde el bulbo raquídeo hasta el mesencéfalo. Si bien existen amplias conexiones bilaterales entre los núcleos vestibulares y otras vías motoras, estas conexiones no son redundantes y actúan muy lateralizadas en coordinación con los controles de la postura, del equilibrio y de los movimientos oculares conjugados.

Los pacientes con enfermedades del sistema vestibular se quejan de desequilibrio y vértigo. La enfermedad cerebelosa también produce desequilibrio, pero éste se describe más a menudo como un problema de coordinación en vez de una sensación de vértigo en la cabeza. Con frecuencia se dificulta la interpretación del vértigo. Muchos pacientes utilizan el término libremente para describir sensaciones de molestia en la cabeza, debilidad o malestar. A menudo se necesita el interrogatorio dirigido para establecer si en verdad corresponde a una sensación anormal del movimiento (vértigo).

El vértigo puede deberse a enfermedad del laberinto o del nervio vestibular (vértigo periférico), o a disfunción del tallo encefálico y de las vías del SNC (vértigo central). En general, el vértigo periférico se presenta con

más intensidad y se acompaña de náuseas y vómito, en especial el de inicio agudo. Las enfermedades de las neuronas de los canales semicirculares, o de las fibras correspondientes a éstas, con frecuencia producen vértigo de rotación, en tanto que las enfermedades que afectan utrículo y sáculo producen sensaciones de inclinación o de movimiento, como en una embarcación. Las lesiones traumáticas e isquémicas pueden producir pérdida auditiva concomitante. La disfunción de un laberinto a menudo produce nistagmo tónico horizontal y rotatorio. La fase lenta del nistagmo se debe a la acción sin oposición del laberinto normal, la cual conduce los ojos hacia el lado de la lesión. La fase saltatoria rápida se debe a un movimiento sacádico rápido, el cual conserva la fijación.

Por lo general, el vértigo debido a lesiones del SNC es menos intenso que el vértigo periférico y a menudo se acompaña con otros hallazgos de disfunción del tallo encefálico. Además, el nistagmo asociado con las lesiones centrales puede presentarse en la dirección vertical, o en múltiples direcciones, de la mirada. Las causas comunes de vértigo central incluyen la isquemia del tallo encefálico, los tumores de éste y la esclerosis múltiple.

## ESTADO DE CONCIENCIA, DESPERTAR Y COGNICIÓN

### Anatomía

El estado de conciencia consiste en la advertencia de sí mismo y del ambiente. Tiene dos aspectos: el despertar, que corresponde al estado de estar completamente despierto; y la cognición, que corresponde a la suma de las actividades mentales. Esta distinción es útil, ya que los trastornos neurológicos pueden afectar el despertar y la cognición de manera diferente. El despertar se genera por la actividad del sistema activador reticular ascendente (figura 7-26), compuesto por las neuronas dentro del tallo encefálico mesencefálico central, del hipotálamo externo, así como de los núcleos talámicos medial, intralaminar y reticular. Las proyecciones ampliamente dispersas provenientes de estos núcleos hacen sinapsis en la corteza cerebral con los campos dendríticos distales de las neuronas piramidales largas y generan una respuesta de despertar. La cognición representa la función central de la corteza cerebral, en particular de la corteza prefrontal y de las áreas corticales de asociación en los lóbulos occipital, temporal y parietal. Algunas funciones mentales especializadas se localizan en regiones corticales específicas. Algunos núcleos subcorticales en los ganglios basales y el tálamo están íntimamente relacionados con las áreas corticales de asociación, y las lesiones de estos núcleos o de las interconexiones de éstos con la corteza dan lugar a déficit cognitivos similares a los observados en las lesiones corticales.

### Fisiología

#### A. Despertar

El sistema activador reticular se activa mediante una variedad de estímulos, en especial los somatosensoriales.

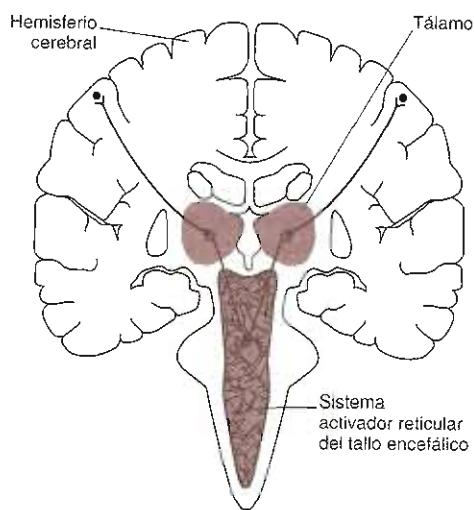


Figura 7-26. El sistema reticular activador en el mesencéfalo y las proyecciones ascendentes hacia el tálamo y los hemisferios cerebrales. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MB, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

En el mesencéfalo se compacta más y puede afectarse por las lesiones de éste, lo cual genera una falla para despertar, o coma. Los núcleos y las proyecciones superiores están menos localizados y, por tanto, las lesiones rostrales del mesencéfalo deben tener carácter bilateral para producir coma.

La disfunción menos intensa produce estados de confusión en los cuales se obnubila el estado de conciencia y el paciente está soñoliento, desatento y desorientado. El estado de alerta disminuye y el paciente parece adormecido, o queda insomne en ausencia de estimulación frecuente. Los más despiertos perciben los estímulos con lentitud, pero se distraen con facilidad al asignar un valor equivalente a los estímulos importantes y a los irrelevantes. Es posible que las percepciones se distorsionen y den lugar a alucinaciones, y el paciente puede ser incapaz de organizar e interpretar un conjunto complejo de estímulos. La incapacidad para percibir apropiadamente interfiere con el aprendizaje y la memoria y con la solución de problemas. Los pensamientos se tornan desorganizados y tangenciales, y el paciente confuso puede conservar falsas creencias frente a la evidencia de la falsedad de éstas (delusiones). En algunos casos el estado de confusión se presenta como delirio, caracterizado por exacerbación del estado de alerta, percepción desorganizada, agitación, alucinaciones, convulsiones e hiperactividad autónoma (sudación, taquicardia, hipertensión).

El coma puede resultar de causas estructurales metabólicas. Algunas lesiones estructurales de los hemisferios cerebrales, como las hemorragias, las grandes porciones con infarto isquémico, los abscesos o los tumores, pueden expandirse en minutos o en el transcurso de

algunas horas y producir herniación del tejido encefálico hacia la fosa posterior (figura 7-27). Si las lesiones se presentan laterales dentro del lóbulo temporal, la masa en expansión puede rechazar el *uncus* del lóbulo temporal hacia el interior de la cisterna que rodea el mesencéfalo y comprimir el III par craneal ipsolateral (herniación del *uncus*). Esto produce dilatación pupilar y deterioro de la función de los músculos oculares inervados por este nervio. La presión continua distorsiona el mesencéfalo y el paciente cae en coma con postración de las extremidades. Si la herniación continúa se deteriora la función pontina y se produce pérdida de las respuestas oculovestibulares. Al final se pierde la función del bulbo raquídeo y cesa la respiración. Las lesiones hemisféricas cercanas a la línea media comprimen las estructuras de la formación reticular talámica y pueden producir coma antes de que se desarrollen hallazgos oculares (herniación central). De continuar la presión se afecta la función del mesencéfalo y se produce dilatación pupilar y postración de las extremidades. Con la herniación progresiva se pierde la función vestibular pontina y en seguida la función respiratoria.

Varios trastornos no estructurales, los cuales afectan de manera difusa al encéfalo, pueden producir un estado de confusión o, si son intensos, coma (cuadro 7-1). La mayor parte de estos trastornos son agudos y muchos reversibles, en particular los debidos a fármacos y toxinas metabólicas. Los indicios de la etiología de estas encefalopatías "metabólicas" se obtienen mediante el examen físico general, la detección de drogas y ciertos estudios sanguíneos. Cuando estos trastornos producen coma, por

**Cuadro 7-1. Las causas no estructurales de los estados de confusión y coma**

Convulsión o estado posictal prolongado
Encefalopatía de Wernicke
Encefalopatía hepática
Estados hiperosmolares
Fármacos (hipnóticos-sedantes, etanol, opiáceos)
Hemorragia subaracnoidea
Hipercalcemia
Hipertermia
Hipoglucemia
Hiponatremia
Hipotiroidismo
Hipoxia
Isquemia cerebral global
Meningitis y encefalitis
Tirotoxicosis
Uremia

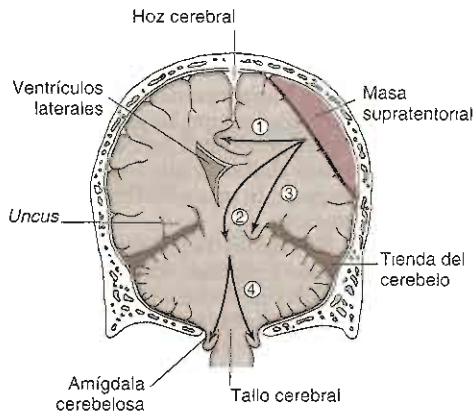
lo general se conservan las respuestas pupilares a la luz, a pesar del deterioro de las funciones oculovestibular o respiratoria. Este hallazgo es de gran ayuda para diferenciar las causas metabólicas de las estructurales en el coma.

Las neuronas en el mesencéfalo dorsal y, en especial, los núcleos en la formación reticular pontina tienen importancia para el sueño. Por tanto, las lesiones que afectan el puente de Varolio pueden respetar el estado de conciencia, pero afectar el sueño. Por el contrario, las lesiones difusas de la neocorteza, como las resultantes de la isquemia cerebral generalizada, pueden respetar el sistema reticular activador y el centro del sueño en el tallo encefálico, y dar lugar a pacientes que conservan el ciclo sueño-vigilia, pero que no pueden interactuar de manera significativa alguna con el ambiente (coma vigil o estado apático).

### B. Cognición

Algunos trastornos perturban la cognición más que el grado del estado de conciencia. Por lo general, regiones corticales específicas median funciones cognitivas diferentes, aunque en todas las tareas mentales existe un traslape e interconexión considerables entre las estructuras corticales y las subcorticales. El paciente con deterioro de algunas de estas capacidades se dice que está afectado de demencia. La demencia se comenta con mayor detalle más adelante en este capítulo.

Por lo general la corteza prefrontal (figura 7-9) se refiere a las áreas 9, 10, 11, 12, 45, 46 y 47 de Brodmann en las superficies superior y lateral de los lóbulos frontales y a las porciones inferior y mesial de las cortezas del cíngulo, paraolfatoria y orbitofrontal. Estas regiones básicamente están para la planeación y el secuenciamiento ordenados de comportamientos complejos, para la atención simultánea de varios estímulos o ideas, para concentrarse y alternar de manera flexible el centro de la concentración, para captar el contexto y el significado de la



**Figura 7-27.** Las bases anatómicas de los síndromes de herniación. Una lesión de masa supratentorial en expansión puede producir lesión encefálica al desplazarse en el compartimiento intracraneal adyacente y causar en: 1) herniación del cíngulo por debajo del surco cerebral superior, 2) herniación transtentorial en dirección inferior, 3) herniación del *uncus* sobre el borde del tentorio, o 4) herniación de la amígdala cerebelosa en el agujero magno. Cuando 2, 3 o 4 producen compresión del tallo encefálico ocasionan el coma y, finalmente, la muerte. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff M, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

información, y para el control de las secuencias de los impulsos, emociones y pensamientos. La lesión de los lóbulos frontales o de las conexiones con los núcleos caudado y medial posterior del tálamo produce el síndrome del lóbulo frontal. Los pacientes pueden presentar modificaciones drásticas de la personalidad y del comportamiento, en tanto que la mayor parte de las funciones sensorimotoras permanecen intactas. Algunos pacientes manifiestan habla vulgar, o se muestran desaliñados, con delirios de grandeza e irascibles, en tanto que otros con pérdidas del interés, espontaneidad, curiosidad e iniciativa. El afecto puede tornarse apático y abúlico (abulia). Algunos pacientes pierden la capacidad creativa y para el razonamiento abstracto, así como para resolver problemas, y se toman excesivamente concretos en su pensamiento. A menudo se distraen con facilidad y son incapaces de concentrar la atención en presencia de múltiples estímulos. Las manifestaciones más notables se presentan en la lesión bilateral del lóbulo frontal; la lesión unilateral puede dar lugar a modificaciones sutiles en el comportamiento difíciles de detectar. La afección de las áreas premotoras puede dar lugar a incontinencia, a la incapacidad para aprender tareas motoras (apraxia), a incrementos variables en el tono muscular (paratonia), y a la aparición de reflejos de prensión y bucales primitivos (chupeteo, de búsqueda e inmovilidad).

En cerca de 90% de las personas el lenguaje es una función del hemisferio izquierdo. En tanto que 99% de las diestras presentan dominio del hemisferio izquierdo para el lenguaje, alrededor de 40% de las personas zurdas tienen dominancia del hemisferio derecho. En la mayoría de éstas el dominio hemisférico para el lenguaje es incompleto, y la lesión del hemisferio dominante tiende a perturbar el lenguaje con menos intensidad que en las diestras. Las regiones corticales más importantes para el lenguaje incluyen el área de Broca (área 44), el área de Wernicke (área 22), la corteza auditiva primaria (áreas 41 y 42) y las áreas vecinas de asociación frontal y temporoparietal (figura 7-9). La lesión de estas áreas o de las conexiones de éstas con otras regiones corticales causa afasia. Las lesiones en las áreas frontales del habla producen habla entrecortada, disártrica y a saltos, en tanto que las lesiones en el área temporal del habla producen verborrea con muchos errores o totalmente incongruente. Los pacientes con lesión de las áreas temporales del habla también carecen de comprensión para las palabras habladas. La separación del área temporal del habla de los lóbulos occipitales produce la incapacidad para leer (alexia). Las porciones del lóbulo parietal adyacentes al lóbulo temporal tienen importancia para la recuperación de las palabras previamente aprendidas, y la lesión de tales regiones puede generar anomia. La región parietal inferior tiene importancia para la traducción a símbolos visuales de los mensajes lingüísticos generados en las áreas temporales del lenguaje. La lesión de esta región puede generar la incapacidad para escribir (agrafia).

La memoria requiere que la información sea registrada por las cortezas somatosensorial primaria, auditiva o visual. Para el procesamiento inmediato de los eventos hablados o escritos, así como para el recuerdo inmediato

de tales eventos, se necesitan las áreas corticales posteriores involucradas en la comprensión del lenguaje. El hipocampo y las conexiones de éste con el núcleo medial posterior del tálamo y con el núcleo mamilar del hipotálamo constituyen una red del sistema límbico crucial para el aprendizaje y el procesamiento de los eventos para su almacenamiento a largo plazo. Con la lesión de estas áreas el paciente es incapaz de aprender material nuevo o recuperar recuerdos del pasado reciente. Los síntomas más intensos tienen lugar con las lesiones bilaterales; la enfermedad unilateral produce déficit del aprendizaje más sutiles. Los recuerdos que permanecen durante años con la persona se consideran recuerdos remotos y se almacenan en las áreas de la corteza de asociación correspondiente (p. ej., la corteza visual para las escenas). En aquellos con lesión de las estructuras límbicas necesarias para el aprendizaje permanecen intactos los recuerdos remotos. Sin embargo, éstos pueden perderse con la lesión a las áreas corticales de asociación. La comprensión del mecanismo mediante el cual los recuerdos recientes provenientes de la red límbica de memoria se transfieren a la corteza de asociación para su almacenamiento a largo plazo constituye un importante reto de la investigación actual.

La corteza parietal de asociación es la región principal involucrada en la integración motora-visual de las tareas constructivas. La corteza visual se requiere para la observación, en tanto que las auditiva y temporal del lenguaje se necesitan para dibujar objetos previamente solicitados. La corteza parietal inferior (áreas 39 y 40) integra las informaciones visual y auditiva, y la descarga proveniente de esta región se traduce a patrones motores en la corteza motora. Por tanto, las lesiones de los lóbulos parietales con frecuencia producen incapacidad para construir. La lesión de cualquier hemisferio puede resultar en errores de construcción. Los dibujos pueden mostrar rotación de los objetos, desorientación de los objetos respecto al fondo, fragmentación del diseño, incapacidad para dibujar apropiadamente los ángulos, u omisión de partes de una figura presentada para copiar. A menudo es difícil determinar cuál es el lado lesionado, aunque si se conserva el lenguaje, lo más probable sería un déficit parietal no dominante.

La capacidad de cálculo, razonamiento abstracto, solución de problemas y algunos otros aspectos de la inteligencia son difíciles de localizar debido a que requieren la integración de varias regiones corticales. Con frecuencia se afectan en las enfermedades que producen disfunción cortical diseminada, como las causantes de la demencia.



## AUTOEVALUACIÓN

25. ¿En qué consiste la red de neuronas que conserva el despertar y el estado de conciencia normales?
26. ¿En qué estriban los síntomas y signos de la herniación cerebral debida a lesiones encefálicas focales?

27. ¿Cuáles son las funciones cognitivas controladas por los lóbulos frontales y por la corteza parietal de asociación?
28. ¿Cuáles son las regiones de la corteza importantes para la memoria y el lenguaje?

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS NEUROLÓGICOS ESPECÍFICOS

La enfermedad del sistema nervioso central puede deberse a una amplia variedad de padecimientos degenerativos, metabólicos, estructurales, neoplásicos o inflamatorios, los cuales afectan neuronas, glía o ambas. La disfunción resultante se expresa ya sea como hiperactividad neuronal, como en el caso de las convulsiones, o por disminución de la actividad de las neuronas, como se observa después de una enfermedad vascular cerebral. Las anomalías funcionales específicas observadas dependen de la red de neuronas afectada. Por ejemplo, ya que la esclerosis lateral amiotrófica consiste en un trastorno de las neuronas motoras superior e inferior, los déficit neurológicos están limitados al sistema motor. En la enfermedad de Parkinson se degeneran las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y esto produce síntomas de disfunción en el sistema motor extrapiramidal. En los pacientes con enfermedad vascular cerebral isquémica el conjunto sintomatológico particular de déficit está determinado por el territorio vascular afectado. Por tanto, la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad neurológica requiere un análisis de los eventos que acontecen en los ámbitos celular y de las redes neuronales.

### ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

#### Presentación clínica

Estas afectan de manera predominante las células del asta anterior de la médula espinal y se caracterizan por debilidad y atrofia de los músculos esqueléticos. Se producen descargas espontáneas del nervio motor en degeneración y esto da lugar a las contracciones musculares asociadas como fasciculaciones (véase antes). La electromiografía muestra, de forma típica, características de conservación, incluyendo aumento en la cantidad de descargas espontáneas (fibrilaciones) en el músculo en descanso y una disminución en la cantidad de unidades motoras detectadas durante la contracción voluntaria. Es posible que tenga lugar la regeneración del resto de las fibras nerviosas saludables y aparezcan potenciales grandes y múltiples de las unidades motoras.

Las atroñas musculares espinales (AME) son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que se caracterizan por la degeneración selectiva de las neuronas motoras inferiores. La forma más común es recesiva au-

tonómica con inicio en la niñez y tiene una frecuencia de entre 1:6 000 y 1:10 000. Las AME de la niñez se dividen en tres tipos según la edad de inicio y la evolución clínica.

La AME I es una atrofia del lactante (enfermedad de Werdnig-Hoffman), un trastorno que por lo general se manifiesta durante los tres primeros meses de vida. Los lactantes con este padecimiento tienen dificultades para succionar, tragar y respirar. En la lengua y en los músculos de las extremidades se presentan atrofia y fasciculaciones. El trastorno evoluciona con rapidez y da lugar a la muerte por complicaciones respiratorias, por lo general hacia los tres años de edad. La AME II comienza en la última mitad del primer año de vida. Esta variante evoluciona con mayor lentitud que la variante del lactante y los pacientes pueden sobrevivir hasta la edad adulta. La AME III (enfermedad de Kugelberg-Welander) es una forma juvenil que se desarrolla después de los dos años de edad. El paciente desarrolla debilidad en la musculatura proximal de las extremidades, con una conservación relativa de los músculos bulbares. El patrón de debilidad puede sugerir en forma errónea una miopatía como distrofia de extremidades-cintura más que enfermedad de neurona motora. El curso es progresivo, ocasionando incapacidad en la edad adulta. Las tres formas de AME se deben a deleciones o mutaciones en el gen de supervivencia de neuronas motoras I (*SMN I*) en el cromosoma 5q13. Los productos del gen *SMN* se expresan en todos los tejidos y parece estar implicada en el metabolismo del RNA.

La pérdida de funciones del *SMN* promueve apoptosis de las neuronas motoras inferiores. No se conoce aún por qué las neuronas motoras son afectadas en forma selectiva.

La enfermedad de la neurona motora en los adultos por lo general inicia entre los 30 y 60 años de edad, y con frecuencia es esporádica, pero en hasta 10% de los casos puede ser familiar. Se han descrito diversas variedades, según la afección relativa de las neuronas motoras superior o inferior, o de las células del asta anterior de la médula. Por ejemplo, una atrofia espinobulbar ligada al cromosoma X es un trastorno recesivo ligado a dicho cromosoma que se manifiesta clínicamente en el cuarto o quinto decenio de la vida y se relaciona con expansión de la repetición CAG en el gen de receptor de andrógenos. Al igual que otros trastornos genéticos relacionados con repeticiones de expansión la degeneración se asocia con inclusiones neuronales. La testosterona promueve el desarrollo de inclusiones, y las mujeres homocigotas para la mutación desarrollan sólo síntomas leves. Además, las ratonas portadoras de la mutación muestran deterioro motor después de la administración de testosterona, en tanto que la castración reduce el daño en los ratones. Estos hallazgos han conducido a las pruebas de antagonistas de hormona liberadora de gonadotropina, que reduce la liberación de testosterona de los testículos, como tratamientos para la enfermedad.

La forma de enfermedad neuronal motora más común en adultos es la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), en la que las deficiencias neuronales motoras in-

feriores y superiores se encuentran en los miembros y músculos bulbares. En 80% de los pacientes, los síntomas iniciales se deben a debilidad de los músculos de los miembros. Las quejas a menudo son bilaterales, pero asimétricas. La implicación de los músculos bulbares causa dificultad para deglutir, masticar, hablar, respirar y toser. El examen neurológico revela una mezcla de signos neuronales motores superiores e inferiores. Por lo regular no hay implicación de músculos extraoculares o esfínteres. La enfermedad es progresiva y generalmente mortal de 3 a 5 años, y la muerte ocurre casi siempre por una infección pulmonar e insuficiencia respiratoria.

### Patología y patogénesis

En la ELA se presenta una degeneración selectiva de las neuronas motoras en la corteza motora primaria y en las porciones anterolaterales de las astas en la médula espinal. Muchas de las neuronas afectadas muestran alteración del citoesqueleto con acumulación de filamentos intermedios en el cuerpo celular y en el axón. Existe sólo una respuesta sutil de la célula de la glía y escasa evidencia de inflamación. La causa se desconoce, pero los estudios bioquímicos y genéticos recientes han proporcionado algunos indicios.

#### A. Señalización del glutamato y procesamiento del RNA

El glutamato (figura 7-28) es el neurotransmisor excitatorio más abundante en el SNC. El glutamato activa una gran familia de receptores que abren canales catiónicos (receptores ionotrópicos) o activan la fosfolipasa C (receptores metabotrópicos), los cuales catalizan la formación del segundo mensajero, el inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ). El ingreso del  $Na^+$  y del  $Ca^{2+}$  a través de los canales catiónicos con compuerta sensible al glutamato despolariza las células, en tanto que el  $IP_3$  estimula la liberación

del  $Ca^{2+}$  a partir de los sitios de almacenamiento intracelular. El efecto neto de estos eventos consiste en generar un potencial postsináptico excitatorio y aumentar la concentración del  $Ca^{2+}$  libre intracelular en el citosol de la neurona postsináptica. Esta señal del  $Ca^{2+}$  activa enzimas sensibles al calcio y se termina con rapidez mediante el retiro del glutamato en la sinapsis y por medio de los mecanismos de secuestro y expulsión del calcio de la célula postsináptica. La interrupción de los mecanismos normales para la terminación de la señal excitada origina aumentos sostenidos en el  $Ca^{2+}$  intracelular que producen la muerte de la célula.

El glutamato se retira de las sinapsis mediante proteínas transportadoras localizadas en los astrocitos circundantes y en las terminaciones nerviosas. En los astrocitos se metaboliza a glutamina y ésta puede mandarse de regreso a las neuronas para su reconversión en glutamato. En 60% de los pacientes con ELA se presenta una disminución de la actividad del transporte de glutamato en la corteza motora y en la médula espinal, pero no en otras regiones del SNC. Esto se acompaña con la pérdida de la proteína transportadora de glutamato del astrocito, el transportador 2 de aminoácidos excitatorios (EAAT2) debido posiblemente a un defecto en el procesamiento del RNA mensajero de ésta. La inhibición farmacológica del transporte de glutamato en los cortes de médula espinal cultivada, induce la degeneración de la neurona motora. Por tanto, en la ELA, la pérdida selectiva de un transportador del glutamato puede producir daño del tipo excitotóxico al incrementar las concentraciones extracelulares de glutamato.

Recientemente se encontró una segunda alteración en la señalización del glutamato en las neuronas motoras espinales de cinco pacientes con ELA. La edición del RNA es un proceso en donde los codones específicos por gen están alterados por las desaminasas dependientes del RNA. En las subunidades receptoras de GluR1

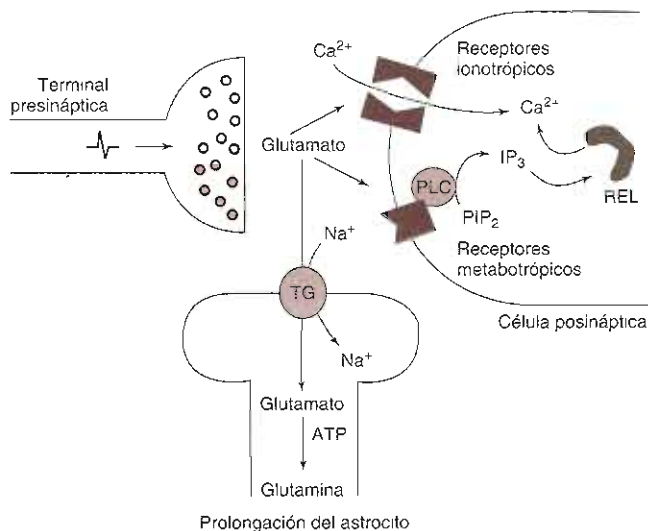


Figura 7-28. La neurotransmisión glutamatérgica. La despolarización estimula la liberación de glutamato a partir de las terminales presinápticas al interior de la hendidura sináptica, y en esta se une a los receptores ionotrópicos o metabotrópicos de glutamato; esto estimula el ingreso del  $Ca^{2+}$  y la activación de la fosfolipasa C (PLC). La PLC cataliza la hidrólisis del fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato ( $PIP_2$ ) para producir inositol-1,4,5-trifosfato ( $IP_3$ ), lo cual produce la liberación del  $Ca^{2+}$  a partir de los sitios de almacenamiento en el retículo endoplásmico liso (REL). Las acciones sinápticas del glutamato se terminan sobre todo mediante la recaptación a través de los transportadores de glutamato (TG) dependientes del  $Na^+$  en la glía. En los astrocitos, el glutamato se convierte en glutamina mediante la glutamina sintetasa.

este proceso es virtualmente eficiente en 100%, dando por resultado la conversión de una glutamina en arginina en el segundo dominio transmembrana de esta subunidad, lo que reduce en forma marcada la permeabilidad del calcio de una subclase mayor de receptores de glutamato. La eficacia en la edición se redujo en más de 50% de las neuronas de pacientes con ELA. Debido a que los ratones transgénicos que expresan GluR2 han hecho más permeable de manera artificial al calcio desarrollan enfermedad neurológica motora al final de la vida, es posible que la edición defectuosa de GluR2 contribuya a la patogénesis de ELA. Estos hallazgos sugieren que ELA esporádica puede ser causada por un defecto en el metabolismo del RNA.

### B. Radicales libres

Alrededor de 10% de casos de ELA es familiar y 2 a 3% es debido a mutaciones sin sentido en el gen de cobre-zinc superóxido dismutasa citosólica (*SOD1*), gen localizado en el brazo largo del cromosoma 21. El gen *SOD1* cataliza la formación de peróxido de hidrógeno a partir del anión superóxido. A continuación el peróxido de hidrógeno se detoxifica mediante catalasa o glutatión peroxidasa para formar agua. No todas las mutaciones disminuyen la actividad del gen *SOD1*, y el trastorno se hereda como rasgo autosómico dominante, lo cual sugiere que las mutaciones en la ELA familiar resultan en una ganancia de función más que en una pérdida de ésta. Esto se apoya por el hallazgo de que el ratón transgénico con expresión de *SOD1* mutante desarrolla una enfermedad de la neurona motora semejante a la ELA familiar del humano mientras que la falta de *SOD1* en ratones no desarrolla enfermedad de neurona motora. Una hipótesis sugiere que la enzima mutante tiene una alteración de la especificidad del sustrato que cataliza la reducción de peróxido de hidrógeno para producir radicales hidroxilo y utiliza peroxinitrato para producir nitrato de los residuos de tirosina en las proteínas. Esto es consistente con el aumento en las concentraciones de proteínas carbonilo en el encéfalo y aumento en las concentraciones de nitrotirosina libre en la médula espinal de pacientes con ELA. El EAAT2 también puede inactivarse por *SOD1* mutante, con lo que se promueve la excitotoxicidad. Algunas mutaciones también promueven la formación de agregantes SOD, que pueden ser neurotóxicos.

### C. Proteínas citosqueléticas

Las neuronas motoras tienden a ser muy grandes, con axones en extremo largos y es posible que las proteínas citosqueléticas, las cuales conservan la estructura del citoesqueleto, constituyan blancos esenciales para la lesión de la neurona motora. La importancia de la alteración de los neurofilamentos en la ELA se fundamenta en el hallazgo de que las acumulaciones neurofilamentosas en los cuerpos celulares y en las porciones proximales del axón constituyen una característica temprana de la patología de la ELA. Además, en algunos pacientes con ELA esporádica se han detectado mutaciones en las cadenas pesadas de las subunidades de neurofilamento (NF-H), lo cual sugiere que las variantes NF-H pueden ser un factor

de riesgo para ELA. La periferina es otra proteína filamentosas intermediaria que se encuentra con los neurofilamentos en las inclusiones neuronales en ELA y en ratones con mutaciones *SOD1*. La expresión de periferina se incrementa en respuesta a la lesión celular, y la expresión excesiva de periferina causa enfermedad de neurona motora de inicio tardío en ratones. Las acumulaciones que contienen periferina y neurofilamentos pueden interferir con el transporte en el axón y resultar en la insuficiencia para conservar la estructura de dicho axón y el transporte de macromoléculas como los factores neurotróficos necesarios para la sobrevivencia de la neurona motora.



### AUTOEVALUACIÓN

29. ¿En qué consisten las características clínicas de la enfermedad de la neurona motora?
30. ¿Cuál es el gen responsable de algunos casos de ELA familiar, y en qué consiste el mecanismo molecular propuesto mediante el cual la mutación produce la enfermedad?
31. ¿En qué estriban los otros dos mecanismos que posiblemente participen en la degeneración de la neurona motora?

## ENFERMEDAD DE PARKINSON

### Presentación clínica

El parkinsonismo es un síndrome clínico de rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad postural. La mayor parte de los casos se deben a la enfermedad de Parkinson, trastorno idiopático con una prevalencia de casi 1 a 2 por cada 1 000. Durante la primera mitad del siglo pasado, el parkinsonismo constituyó una secuela frecuente de la encefalitis de Economo. El parkinsonismo también puede resultar de la exposición a ciertas toxinas como manganeso, disulfuro de carbono y monóxido de carbono. Varios fármacos, en particular butirofenonas, fenotiazinas, metoclopramida, reserpina y tetrabenazina, pueden producir un parkinsonismo reversible. El parkinsonismo también puede resultar del traumatismo cefálico repetido, o puede constituir una característica de varias enfermedades de los ganglios basales, entre las que se incluyen enfermedad de Wilson, algunos casos de la enfermedad de Huntington, el síndrome Shy-Drager, degeneración nigroestriada y parálisis supranuclear progresiva. En estos trastornos, junto con el parkinsonismo se presentan otros síntomas y signos.

### Patología y patogénesis

En la enfermedad de Parkinson se presenta una degeneración selectiva en las poblaciones celulares del tallo en-

cefálico y de los ganglios basales que contienen monoamina, en particular en las neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la sustancia negra. Además, neuronas dispersas en los ganglios basales, en el tallo encefálico, en la médula espinal y en los ganglios simpáticos contienen cuerpos eosinófilos de inclusión (cuerpos de Lewy). Éstos contienen agregados filamentosos de sinucleína- $\alpha$ , junto con parkin, sinfilin, neurofilamentos y proteínas de vesículas sinápticas.

Se han descubierto importantes datos respecto a la patogénesis de la enfermedad de Parkinson mediante el estudio de una potente neurotoxina, la MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). La MPTP es un subproducto de la síntesis de un opiáceo sintético derivado de la meperidina. El empleo ilícito de preparados opiáceos muy contaminados con MPTP dio lugar a varios casos de parkinsonismo en el inicio del decenio de 1980-1989. La MPTP lesiona de manera selectiva las neuronas dopaminérgicas del encéfalo y produce un síndrome clínico muy similar a la enfermedad de Parkinson.

La MPTP ingresa al encéfalo (figura 7-29) y la monoaminoxidasa B, presente en la glía y en las terminales nerviosas serotoninérgicas, la convierte en *N*-metil-4-fenil-dihidropiridina (MPDP<sup>+</sup>), la cual se difunde a través de las membranas gliales y en seguida es objeto de oxidación y reducción no enzimáticas para dar el metabolito activo *N*-metil-4-fenilpiridinio (MPP<sup>+</sup>). Los transportadores de la membrana plasmática que normalmente actúan para terminar la acción de las monoaminas pueden eliminarse de la sinapsis por captación del MPP<sup>+</sup>. Una vez ingresado, el MPP<sup>+</sup> inhibe la fosforilación oxidativa al interactuar con el complejo I de la cadena mitocondrial del transporte de electrones. Esto inhibe la producción del ATP y disminuye el metabolismo del oxígeno molecular, lo cual permite incrementos en las producciones de peróxido, radicales hidroxilo y superóxido; éstos reaccionan con lípidos, proteínas y ácidos nucleicos para

dar origen a la lesión celular. En apoyo de una labor para la disfunción mitocondrial y el daño oxidativo en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson, es evidente que el insecticida rotenona, que inhibe el complejo I mitocondrial, produce parkinsonismo en animales con degeneración de las neuronas dopaminérgicas nigrostriales e inclusiones citoplasmáticas que semejan cuerpos de Lewy. La exposición a paraquat, un herbicida común que es estructuralmente similar a MPP<sup>+</sup> y también inhibe el complejo I, puede ocasionar degeneración selectiva de neuronas dopaminérgicas y agregación de sinucleína- $\alpha$ . Además, se ha observado la actividad deteriorada del complejo I en líneas celulares derivadas de pacientes con enfermedad de Parkinson, y una variante genética de NADH deshidrogenasa 3 en el complejo I está asociada con un riesgo reducido de la enfermedad entre los caucásicos. De este modo, las alteraciones en la actividad del complejo I mitocondrial parece tener una función importante en la patogénesis de la enfermedad de Parkinson.

No están claras las razones por las que las neuronas dopaminérgicas parecen ser vulnerables en forma selectiva a la inhibición del complejo I. Aunque controversial, alguna evidencia sugiere que la dopamina puede promover neurotoxicidad. La adición de dopamina exógena es tóxica a las neuronas en cultivo. La dopamina es objeto de autooxidación para generar radicales superóxido, o se metaboliza mediante la monoaminoxidasa para generar peróxido de hidrógeno. La superóxido dismutasa cataliza la conversión de superóxido en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y éste se convierte en agua mediante la peroxidasa de glutatión y la catalasa de glutatión. Sin embargo, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> también puede reaccionar con el ion ferroso para formar radicales hidroxilo muy reactivos. Así, la dopamina dentro de las neuronas dopaminérgicas puede proveer una fuente de especies de oxígeno reactivo, que cuando se acoplan con una función reducida del complejo I, pueden promover la muerte celular.

Aproximadamente 5% de la enfermedad de Parkinson es familiar. Los estudios genéticos han identificado las mutaciones causales en cinco genes que proporcionan información importante acerca de las vías moleculares implicadas en la enfermedad. Estos genes incluyen los genes para sinucleína- $\alpha$  (*PARK1*), parkin (*PARK2*), DJ-1 (*PARK7*), ubiquitina-C-hidrolasa-L1 (*PARK5*) y P<sup>ten</sup> inducido por cinasa 1 (*PARK6*) (fosfatasa y homólogo de tensina eliminado en el cromosoma 10).

Las mutaciones en el gen para sinucleína- $\alpha$  en el cromosoma 4q21-23 causan enfermedad de Parkinson con carácter autosómico dominante. La sinucleína- $\alpha$  se encuentra en las terminaciones nerviosas en proximidad muy cercana a las vesículas sinápticas. Se desconoce su función normal. La sobreexpresión de la sinucleína- $\alpha$  humana no mutante en ratones transgénicos ocasiona formación de cuerpos de Lewy, reducción de las terminales dopaminérgicas en el estriato y desempeño motor deteriorado. Se ha documentado la triplicación genómica de sinucleína- $\alpha$  que ocasiona sobreexpresión en una familia humana con enfermedad de Parkinson con carácter autosómico dominante. Esto sugiere que es la producción de inclusiones neuronales que contienen sinucleína- $\alpha$  más que un cambio en la función de sinucleína- $\alpha$  lo que

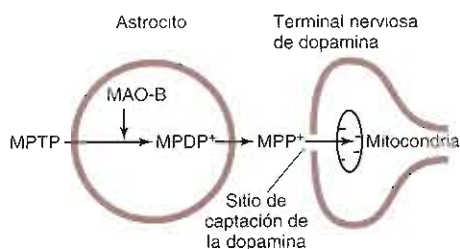


Figura 7-29. El mecanismo propuesto para el parkinsonismo inducido por la MPTP; ésta ingresa a los astrocitos encefálicos y se convierte en MPDP<sup>+</sup> mediante la acción de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B). En seguida la MPDP<sup>+</sup> se metaboliza extracelularmente a MPP<sup>+</sup>, el cual se capta mediante los sitios de captación de la dopamina en las terminales nerviosas de dopamina y se concentra en las mitocondrias. El trastorno resultante en la función mitocondrial puede dar lugar a la muerte celular. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)



contribuye a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas. De manera interesante, los ratones con falta de sinucleína- $\alpha$  son resistentes a los efectos tóxicos del inhibidor MPTP del complejo I, lo que sugiere que la disfunción mitocondrial genera un ambiente que favorece la agregación de sinucleína- $\alpha$  y la neurodegeneración.

Las proteínas no plegadas, dañadas o no reunidas, por lo general son degradadas por un proceso que implica la anejió covalente de ubiquitina. La ubiquitina es una proteína de 76 residuos que marca a las proteínas para ser procesadas por un complejo proteolítico (proteasoma). Se encontró una mutación sin sentido en un componente del sistema proteasoma-ubiquitina, hidrolasa L1 terminal de carboxil ubiquitina, en una familia con enfermedad de Parkinson con carácter autonómico dominante. Se identificaron las mutaciones en *parkin* sobre el cromosoma 6q25 en casos de parkinsonismo juvenil autosómico recesivo. *Parkin* es una ligasa ubiquitina E3 que cataliza la adición de ubiquitina a proteínas específicas para hacerlas blanco de degradación. Las mutaciones conocidas causan pérdida de la función, lo que induce en forma presumible, a una perturbación en la degradación de proteína. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con mutaciones *parkin* carecen de cuerpos de Lewy, sugiriendo así que otros mecanismos, como aumento del estrés oxidativo, causan neurodegeneración en estos pacientes. En apoyo de este mecanismo está el hallazgo de que los mutantes *Drosophila* que carecen de *parkin* muestran patología mitocondrial.



## AUTOEVALUACIÓN

32. ¿En qué consisten las características clínicas del parkinsonismo?
33. ¿Cuáles son algunas de las causas de este síndrome?
34. ¿Cuáles son los dos principales mecanismos propuestos para explicar la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson?

## MIASTENIA GRAVE

### Presentación clínica

La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario de la transmisión neuromuscular. Las características clínicas principales corresponden a la fatiga y la debilidad fluctuantes, las cuales mejoran después de un periodo de descanso y después de la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. Los músculos con unidades motoras pequeñas, como los músculos oculares, son afectados con mayor frecuencia. Con menor frecuencia se afectan los músculos orofaríngeos, los flexores y extensores del cuello, los músculos proximales de las extremidades y el músculo extensor de la columna vertebral. En los casos avanzados se debilitan todos los músculos, incluso el dia-

fragma y los músculos intercostales; y la muerte puede deberse a insuficiencia respiratoria.

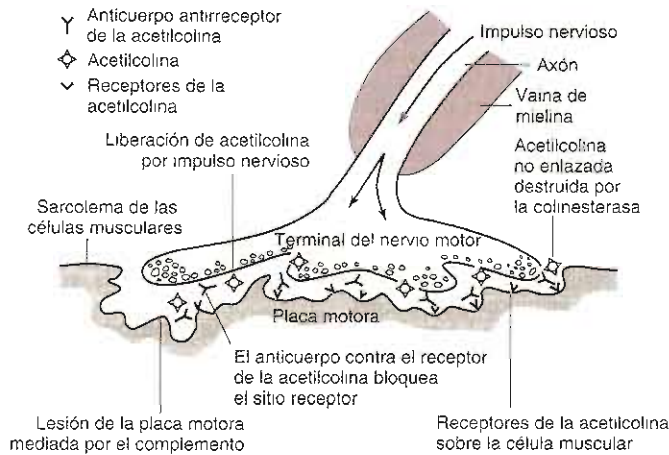
Alrededor de 5% de los pacientes presentan hipertiroidismo concomitante. La artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la polimiositis también se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con miastenia grave que en la población general; y hasta 30% de los pacientes tienen un pariente materno con un trastorno autoinmunitario. Estas correlaciones sugieren que los pacientes con miastenia grave comparten una predisposición genética para la enfermedad autoinmunitaria.

### Patología y patogénesis

La principal anomalía estructural en la miastenia grave es una simplificación de la región postsináptica de la sinapsis neuromuscular. La placa terminal muscular demuestra la ausencia de hendiduras sinápticas, o éstas se encuentran espaciadas, poco profundas y anormalmente anchas. Esto contrasta con la cantidad y el tamaño de las vesículas presinápticas, las cuales permanecen normales. Pueden presentarse colecciones dispersas de linfocitos, algunas de éstas en la vecindad de las placas motoras terminales. En la membrana postsináptica se presentan la IgG y el componente C3 del complemento.

Los estudios electrofisiológicos indican que la membrana postsináptica tiene una respuesta menor a la aplicación de acetilcolina. Los estudios con  $\alpha$ -bungarotoxina marcada con  $^{125}\text{I}$ , la cual se une con gran afinidad a los receptores nicotínicos de acetilcolina en los músculos, demuestran una disminución de 70 a 90% en la cantidad de receptores por cada placa terminal en los músculos afectados. En 90% de los pacientes se presentan anticuerpos circulantes al receptor, y el trastorno se puede transferir de manera pasiva a los animales mediante la administración de IgG proveniente de pacientes afectados. Además, la inmunización con proteína del receptor muscular para la acetilcolina puede producir miastenia en los animales de experimentación. Los anticuerpos impiden la unión de la acetilcolina y la activación del receptor (figura 7-30). Además, los anticuerpos entrecruzan pares de moléculas del receptor y esto incrementa la internalización y la degradación de éste. El anticuerpo unido también activa la destrucción de la región postsináptica mediada por complemento y esto resulta en la alteración de la placa terminal. Muchos pacientes a los que les faltan anticuerpos para el receptor acetilcolina, en su lugar tienen anticuerpos contra el receptor tirosina cinasa específico de músculo, que es un importante mediador del receptor acetilcolina que se agrupa en la placa final. Estos anticuerpos inhiben el agrupamiento de receptores en el cultivo de células musculares.

Durante la estimulación repetida de un nervio motor, la cantidad de *quanta* liberados de la terminal nerviosa declina con los estímulos sucesivos. Normalmente esto no produce deterioro clínico debido a que la disminución en la concentración del neurotransmisor abre una cantidad suficiente de canales receptores de acetilcolina. Sin embargo, en la miastenia grave, en la cual se presenta una disminución en la cantidad de receptores para la acetilcolina funcionales, la transmisión neuromuscular



**Figura 7-30.** La patogénesis de la miastenia grave. La acetilcolina liberada en las terminaciones nerviosas por los impulsos nerviosos normalmente se une a los receptores de acetilcolina. Esto da origen al potencial de acción en el músculo. En la miastenia grave el anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina se une a este receptor e inhibe la acción de la acetilcolina. El anticuerpo unido provoca la destrucción, mediada inmunitariamente, de la placa terminal. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Derechos reservados © 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México)

falla a concentraciones menores de liberación de *quanta*. Esto se mide electrofisiológicamente como una declinación en el potencial de acción del componente muscular durante la estimulación repetida de un nervio motor. Clínicamente esto se manifiesta como fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida.

En la miastenia grave generalizada el tratamiento ha disminuido la tasa de mortalidad en 30 a 5%. Las dos estrategias básicas para el tratamiento derivadas del conocimiento de la patogénesis consisten en incrementar la cantidad de acetilcolina en la unión neuromuscular e inhibir la destrucción de los receptores de acetilcolina mediada inmunitariamente.

Al evitarse el metabolismo de la acetilcolina, los inhibidores de la colinesterasa pueden compensar la declinación normal en la liberación del neurotransmisor durante la estimulación repetida. El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa puede producir un incremento paradójico en la debilidad conocido como crisis colinérgica. Ésta se debe a un exceso de acetilcolina. En el ámbito molecular la unión de la acetilcolina a su receptor primero abre los canales catiónicos nicotínicos, pero éstos se desensibilizan con la exposición continua al agonista y se cierran de nuevo. Los canales desensibilizados recuperan la sensibilidad a la acetilcolina sólo después del retiro del neurotransmisor. El retiro de la acetilcolina se deteriora con la inhibición de la actividad de la colinesterasa. Esto puede resultar en un bloqueo por despolarización de la neurotransmisión similar a los efectos de un agente paralizante y despolarizante como la succinilcolina, o como los insecticidas organofosforados y los gases nerviosos que inhiben notablemente la acetilcolinesterasa. Por tanto, la dosis de inhibidores de la colinesterasa debe regularse con cuidado para disminuir la miastenia, pero también evitar una crisis colinérgica.

La plasmaféresis, corticoides e inmunosupresores resultan eficaces para disminuir las concentraciones del autoanticuerpo a los receptores acetilcolina y contener la enfermedad. Se estima que el timo tiene una participación importante en la patogénesis de la enfermedad al suministrar células sensibilizadas cooperadoras T contra la proteínas del timo que tienen una reacción cruzada con los receptores acetilcolina. En la mayoría de los pacientes con miastenia grave existe hiperplasia del timo, y 10 a 15% presentan timomas. Si se sospecha un timoma está indicada la timectomía; ésta induce la remisión en 35% de los pacientes con miastenia generalizada sin timoma, y mejora los síntomas en otro 45% de los dichos pacientes.



## AUTOEVALUACIÓN

35. ¿En qué consiste la presentación clínica de la miastenia grave?
36. ¿Cuál es la causa de este trastorno?
37. ¿En qué consiste la fisiopatología de los síntomas en la miastenia grave?

## EPILEPSIA

### Presentación clínica

Las convulsiones consisten en alteraciones paroxísticas de la función cerebral producidas por una descarga sincrónica anormal de las neuronas corticales. Las epilepsias

Cuadro 7

1. Convulsiones primarias	2. Convulsiones secundarias
3. Convulsiones parciales	4. Convulsiones generalizadas
5. Crisis de ausencia	6. Convulsiones tónicas
7. Crisis clónicas	8. Crisis mixtas

un grupo de trastornos caracterizados por convulsiones recidivantes. Alrededor de 0.6% de la población estadounidense está afectada por convulsiones recidivantes, y la epilepsia idiopática explica más de 75% de los trastornos convulsivos. En algunas variantes de la epilepsia idiopática existe una base genética aparente. Otras variantes de la epilepsia resultan secundarias a la lesión encefálica por un enfermedad vascular cerebral, traumatismo, lesión ocupante, o infección. Cerca de 66% de los casos nuevos se originan en los niños, y la mayor parte de estos casos resultan idiopáticos o debidos a traumatismo, a diferencia de las convulsiones o la epilepsia con inicio en la edad adulta, las cuales con mayor frecuencia se deben a una lesión encefálica subyacente o a causas metabólicas.

Las convulsiones se clasifican de acuerdo con el comportamiento y la información electrofisiológica (cuadro 7-2). Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas consisten en ataques caracterizados por la pérdida súbita del estado de conciencia seguida rápidamente por la contracción tónica de los músculos, lo cual produce la extensión de las extremidades y el arqueado de la espalda. La fase tónica dura 10 a 30 seg y va seguida de una fase clónica de convulsiones en las extremidades. Las convulsiones aumentan de frecuencia hasta un máximo después de 15 a 30 seg, y a continuación se tornan gradualmente más lentas durante otros 15 a 30 seg. Posteriormente el paciente permanece inconsciente durante algunos minutos. Conforme se recupera el estado de conciencia, se presenta un periodo de confusión posictal, el cual dura algunos minutos más. En los pacientes con convulsiones recidivantes o con alguna anomalía metabólica o estructural subyacente, la confusión puede persistir durante algunas horas. En el periodo posictal se pueden presentar anomalías focales al examen neurológico. Tales hallazgos sugieren una lesión encefálica focal que requiere estudio de laboratorio y radiográfico adicional.

Las típicas crisis de ausencia inician en la infancia y por lo general remiten hacia la edad adulta. Las crisis se caracterizan por lapsos breves de pérdida del estado de conciencia, los cuales duran algunos segundos sin pérdida de la postura. Estas crisis pueden acompañarse con parpadeo, movimientos ligeros de cabeza o contracciones breves de los músculos de las extremidades. Inmediatamente después de la convulsión el paciente queda por

completo alerta. Las crisis de ausencia pueden acontecer varias veces al día e impedir el rendimiento escolar. El electroencefalograma (EEG) demuestra corridas características de ondas y espigas a una frecuencia de 3/seg en particular después de la hiperventilación (figura 7-31). El trastorno se transmite como rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta.

Algunas variantes de la epilepsia producen convulsiones con sólo una fase tónica o clónica. En otras, la convulsión se manifiesta como una pérdida súbita del tono muscular (convulsiones atónicas). En la epilepsia mioclónica se presentan contracciones musculares súbitas y breves. Las convulsiones mioclónicas se presentan en ciertas enfermedades neurodegenerativas o subsiguientes a la lesión encefálica difusa, como en el caso de la isquemia cerebral global.

Las convulsiones parciales se deben a enfermedad encefálica localizada. Por tanto, y en términos generales, los pacientes con convulsiones parciales simples o complejas deben investigarse en busca de lesiones encefálicas subyacentes. Las convulsiones parciales simples inician con fenómenos motores, sensoriales, visuales, psíquicos o autónomos según la localización del foco convulsiónógeno. El estado de conciencia se conserva a menos que la descarga convulsiónógena se disemine a otras áreas y de lugar a una convulsión tónico-clónica (generalización secundaria). Las convulsiones parciales complejas se caracterizan por un deterioro del estado de conciencia, de inicio súbito con movimientos estereotipados, coordinados e involuntarios (automatismos). Inmediatamente antes del deterioro del estado de conciencia, se presenta un aura consistente en sensaciones abdominales desusadas, alucinaciones olfativas o sensoriales, miedo inexplicable o ilusiones de familiaridad (*deja vu*). Las convulsiones por lo general duran de 2 a 5 min y van seguidas de confusión posictal. Puede presentarse generalización secundaria. El foco epileptogénico por lo general se localiza en los lóbulos temporal o frontal.

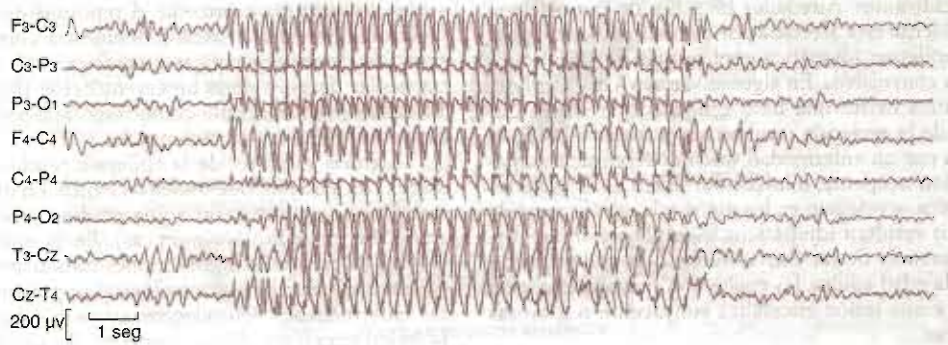
## Patogénesis

La actividad neuronal normal acontece de manera no sincronizada con grupos de neuronas inhibidos y excitados en secuencia durante la transferencia de la información entre diferentes zonas encefálicas. Las convulsiones acontecen cuando las neuronas se activan de manera sincronizada. La clase de convulsión depende de la localización de la actividad anormal y del patrón de diseminación a las diferentes partes del encéfalo.

En los registros electroencefalográficos de los pacientes epilépticos generalmente se observan descargas interictales en espiga. Éstas se deben a la despolarización sincrónica de un grupo de neuronas en una región encefálica anormalmente excitable. Esto se conoce de manera experimental como el cambio despolarizante paroxístico y va seguido de un pospotencial hiperpolarizante, el cual constituye la correlación celular de la onda lenta que sigue a las descargas en espiga observadas en el EEG. El cambio se produce por las corrientes despolarizantes generadas en las sinapsis excitadoras y por los ingresos

**Cuadro 7-2. Clasificación simplificada de las convulsiones**

A	Parciales (convulsiones focales)
A	Convulsiones parciales simples con síntomas motores, sensoriales, psíquicos o autónomos
B	Convulsiones parciales complejas
C	Convulsiones parciales con generalización secundaria
B	Convulsiones generalizadas
A	Crisis de ausencia
B	Convulsiones tónico-clónicas
C	Otras (mioclónicas, tónicas, clónicas, atónicas)



**Figura 7-31.** El EEG de un paciente con crisis de ausencia típicas (pequeño mal), que muestra una explosión de actividad onda-espiga generalizada de 3 Hz (centro del registro) con simetría bilateral y bisincrónica. Los números impares en las terminales indican la colocación del electrodo en el lado izquierdo de la cabeza; los números pares señalan las del lado derecho. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

subsiguientes de sodio o calcio a través de los canales con compuerta sensible al voltaje.

En condiciones normales las neuronas excitadoras que descargan activan las interneuronas inhibitoras cercanas que suprimen la actividad de la célula en descarga y de las células vecinas. La mayor parte de las sinapsis inhibitoras utilizan el neurotransmisor GABA. Las corrientes de potasio activadas por compuertas sensibles al voltaje o dependientes de calcio también son activadas para inhibir la excitabilidad, en las neuronas que descargan. Además, la adenosina generada a partir del trifosfato de adenosina (ATP) liberado durante la excitación suprime adicionalmente la excitación neuronal al unir los receptores de adenosina presentes en las neuronas cercanas. La alteración de estos mecanismos inhibitorios como consecuencia de modificaciones en los canales iónicos, o de la lesión de las neuronas y las sinapsis inhibitoras, puede permitir el desarrollo de un foco epileptogénico. Además, es posible que los grupos de neuronas se sincronicen si los circuitos excitadores locales se fortalecen como consecuencia de la reorganización de las redes neuronales subsecuentes a la lesión encefálica.

La diseminación de una descarga local tiene lugar mediante una combinación de mecanismos. Durante el cambio despolarizante paroxístico, se acumula el potasio extracelular y esto despolariza las neuronas cercanas. El incremento en la frecuencia de las descargas promueve el ingreso del calcio en las terminales nerviosas, y esto incrementa la liberación del neurotransmisor en las sinapsis excitadoras mediante un proceso conocido como potenciación posttetánica. Esto involucra un incremento en el ingreso del calcio a través de los canales con compuerta sensible al voltaje y a través de los canales iónicos con compuerta de receptor de glutamato, un subtipo del receptor al *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA). Los canales con compuerta de receptor de NMDA dan paso preferente a los iones calcio, pero durante la transmisión sináptica normal están relativamente quietos debido a que se encuentran bloqueados por iones magnesio. El bloque del magnesio se libera mediante la despolarización. Por

el contrario, el efecto inhibitor de la neurotransmisión sináptica inhibitora parece disminuir con la estimulación de alta frecuencia. Esto puede deberse parcialmente a la rápida desensibilización de los receptores de GABA como consecuencia de las grandes concentraciones del GABA liberado. El efecto neto de estos cambios es reclutar neuronas vecinas en una descarga sincrónica y causar una convulsión.

Para la generación de un foco convulsinógeno en la epilepsia secundaria parecen importantes la pérdida de los circuitos inhibitorios y los retoños provenientes de las neuronas excitadoras. En varias epilepsias idiopáticas, los estudios genéticos han identificado mutaciones en los canales iónicos. Por ejemplo, las convulsiones neonatales familiares benignas se han asociado con mutaciones en dos canales de  $K^+$  sensibles al voltaje: KCNQ2, codificado por un gen en el cromosoma 20q13.3 y KCNQ3 codificado por un gen sobre el cromosoma 8q24. Las dos formas de epilepsia generalizada que se relacionan con convulsiones febriles se han asociado con mutaciones en las subunidades de los canales de sodio sensibles al voltaje. Otra enfermedad poco frecuente, la epilepsia del lóbulo frontal con predominio nocturno de rasgo autosómico, se relaciona con mutaciones en el cromosoma 20q13.2 en el gen para la subunidad  $\alpha 4$  de los receptores colinérgicos nicotínicos.

Los modelos en animales han proporcionado indicios para la patogénesis de las crisis de ausencia. Éstas se originan a partir de descargas talámicas sincronizadas, mediadas por la activación de corrientes de calcio de bajo umbral (corrientes T o "transitorias") en las neuronas talámicas. En los humanos el anticonvulsivante etosuximida bloquea los canales T y suprime las crisis de ausencia. Los canales T tienen más probabilidad de activarse después de la hiperpolarización de la membrana celular. La activación de los receptores GABA<sub>B</sub> hiperpolariza las neuronas talámicas y facilita la activación del canal T. Los ratones letárgicos (1h/1h) demuestran en el EEG crisis de ausencia frecuentes acompañadas con descargas de espiga-onda de 5 a 6 Hz y responden a los fár-

macos utilizados en los humanos para la epilepsia de ausencia. Este trastorno autosómico recesivo es causado por mutación en el cromosoma 2. En estos ratones se presenta un incremento en la cantidad de receptores GABA<sub>B</sub> en la corteza cerebral; y el agonista GABA<sub>B</sub> baclofén empeora las convulsiones, en tanto los antagonistas las alivian. Esto sugiere que en las crisis de ausencia pueden ser de importancia las regulaciones anormales de la función o de la expresión del receptor GABA<sub>B</sub>. Esto se apoya en el dato de que el  $\gamma$ -hidroxibutirato, que causa alteraciones conductuales y electroencefalográficas similares a las observadas durante las crisis de ausencia, activa receptores GABA<sub>B</sub> y que los agonistas GABA<sub>B</sub> se incrementan y sus antagonistas reducen las descargas en espiga en ratas genéticamente susceptibles a crisis de ausencia (ratas GAERS).

Los blancos principales de los anticonvulsivos actualmente disponibles corresponden a: 1) los canales iónicos con compuerta sensible al voltaje que conservan el potencial de membrana en reposo y participan en la generación de los potenciales de acción y en la liberación del neurotransmisor, y 2) los canales con compuerta de unión ligando que modulan la excitación y la inhibición sinápticas. Muchos agentes actúan mediante más de un mecanismo. En el cuadro 7-3 se listan algunos anticonvulsivos y sus presuntos mecanismos de acción.



### AUTOEVALUACIÓN

38. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los principales tipos de convulsiones?
39. ¿Cuáles son algunos trastornos que conducen a epi-

lepsia secundaria y qué cambios en la estructura del encéfalo conducen a la epilepsia secundaria?

40. ¿Qué tipos de mutaciones se han asociado con epilepsias idiopáticas?

## DEMENCIA Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA DEMENCIA

La demencia es una declinación adquirida de la función intelectual que resulta en la pérdida de la independencia social. Se presenta deterioro de la memoria y de al menos otra área de la función cortical como lenguaje, realización de cálculos, orientación espacial, toma de decisiones, juicio y razonamiento abstracto. A diferencia de los pacientes con estados de confusión, los síntomas evolucionan en el transcurso de meses a años y el estado de alerta se conserva hasta etapas muy tardías de la enfermedad. La demencia afecta de 5 a 20% de las personas mayores de 65 años de edad y, aunque no forma parte del envejecimiento normal, su incidencia aumenta con la edad. Las causas más comunes listadas en el cuadro 7-4 aportan casi 90% de los casos. Es importante reconocer las causas tratables, entre las cuales se incluyen hipotiroidismo, insuficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, neurosífilis, tumor cerebral, hidrocefalia de presión normal (comunicante) y hematoma subdural crónico. Además, aunque incurable, mediante tratamiento antirretroviral es posible entretener la demencia vinculada con la infección por el VIH. Alrededor de 10 a 15% de los pacientes referidos

Cuadro 7-3. Mecanismos de acción conocidos de algunos anticonvulsivos

Fármaco	Indicaciones principales	Mecanismo de acción
Fenitoína	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales	Inhibición de los canales del sodio y del calcio con compuerta sensible al voltaje
Carbamazepina	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales	Inhibición de los canales del sodio y del calcio con compuerta sensible al voltaje
Fenobarbital	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales	Promoción de la función del receptor GABA
Valproato	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas, de ausencia, mioclónicas y parciales	Incremento de las concentraciones de GABA mediante la inhibición de la semialdehído succínico deshidrogenasa
Etosuximida	Crisis de ausencia	Inhibición de los canales del calcio con compuerta sensible al voltaje de bajo umbral (tipo T)
Felbamato	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales	Antagonistas de los receptores de NMDA subtipo glutamato; promueve la acción de los receptores GABA y GABA
Lamotrigina	Convulsiones generalizadas tónico-clónicas y parciales	Inhibición de los canales del sodio con compuerta sensible al voltaje
Vigabatrina	Convulsiones parciales y generalizadas secundarias	Incrementa las concentraciones de GABA mediante la inhibición de la GABA transaminasa
Tiagabina	Convulsiones parciales	Incrementa las concentraciones de GABA mediante la inhibición de su recaptura

**Cuadro 7-4. Causas principales de demencia**

Enfermedad de Alzheimer (> 50% de casos)
Infartos cerebrales múltiples
Demencia por cuerpos de Lewy
Alcoholismo
Hidrocefalia normotensa
Neoplasias primarias o metastáticas del SNC
Demencia frontotemporal
Enfermedad de Parkinson
Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Pick
Enfermedades por prión (p. ej., enfermedad de Creutzfeldt-Jacob)
Neurosifilis
Infección por VIH
Hipotiroidismo
Deficiencias de vitamina B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> , B <sub>1</sub> o niacina
Meningitis crónica
Hematoma subdural

para evaluación de demencia presentan depresión ("seudodemencia"), la cual también responde al tratamiento.

La enfermedad cerebrovascular es la segunda causa más frecuente de demencia (después de la enfermedad de Alzheimer). La demencia resulta de ya sea múltiples infartos en el territorio de los principales vasos encefálicos (demencia multiinfarto) o de infartos subcorticales en las distribuciones de las arteriolas penetrantes (estado lacunar, enfermedad de Binswanger, encefalopatía arteriosclerótica subcortical). Por lo general existen antecedentes de evolución paulatina de los déficit neurológicos, signos focales al examen neurológico, y múltiples infartos en los estudios imagenológicos encefálicos. Los pacientes por lo general tienen antecedentes de hipertensión o de otros factores de riesgo por aterosclerosis.

Es frecuente listar a la intoxicación crónica por drogas de abuso como causa de demencia, pero en realidad produce un estado de confusión. La existencia de demencia inducida por el alcohol es motivo de controversia. Aunque los estudios en animales y en cultivos celulares proporcionan evidencia de un efecto neurotóxico directo por el alcohol, la demencia en los pacientes alcohólicos también es causada por la insuficiencia nutricional concomitante, del traumatismo craneano reiterado y (rara vez) de la degeneración hepatocerebral adquirida, una complicación de insuficiencia hepática crónica asociada a cirrosis.

## 2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### Características clínicas

Es la causa más frecuente de demencia y explica más de 50% de los casos. Consiste en un trastorno lentamente progresivo que sigue una evolución de 5 a 10 años y regularmente inicia con deterioros del aprendizaje y de la memoria reciente. Al final se desarrollan anomia, afasia y

acalculia, lo cual da lugar a la pérdida del empleo y a la incapacidad para el manejo de las finanzas. La desorientación espacial da lugar a que el paciente se pierda con facilidad y las apraxias dan origen a dificultades para preparar los alimentos, la limpieza y el autocuidado. Pueden aparecer un trastorno de la marcha del lóbulo frontal con pasos cortos, arrastrados e irregulares, postura flexionada, dificultad para dar vuelta y tendencia a caer de espaldas (retropulsión) similar a la que se presenta en la enfermedad de Parkinson. En las etapas tardías se pierden los modales sociales y pueden aparecer síntomas psiquiátricos como paranoia, alucinaciones y delirios. Los pacientes terminales están confinados a la cama, mudos e incontinentes.

### Patología

La patología de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por placas neuríticas extracelulares en corteza cerebral y paredes de los vasos sanguíneos menígeos y cerebrales (figura 7-32). Estas placas tienen un centrodenso de material amiloide rodeado de neuritis distróficas (axones, dendritas), astrocitos reactivos y microglia. Otros cambios estructurales incluyen la formación de madejas neurofibrilares intraneuronales, pérdidas neuronal y sináptica, astrocitosis reactiva y proliferación de la microglia. Existe controversia respecto a cuáles características están más vinculadas con la patogénesis de la enfermedad. La formación de las placas neuríticas resulta en particular característica de la enfermedad de Alzheimer, pero se dispone de poca evidencia de que el inicio o la evolución de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de placas. Las redes neurofibrilares son filamentos helicoidales pares, compuestos por formas hiperfosforiladas de la proteína microtubular ( $\tau$ ). Las madejas neurofibrilares no son específicas de la enfermedad de Alzheimer y se presentan en algunos trastornos neu-



Figura 7-32. Las placas amiloides en la corteza cerebral en la enfermedad de Alzheimer.

rodegenerativos adicionales. En general, los cambios patológicos son más notables en hipocampo, corteza entorrinal, corteza de asociación y porción basal del cerebro anterior. Esto explica los síntomas tempranos de pérdida de la memoria y de trastorno de las funciones corticales superiores, con respecto de la función sensorial y motora primarias hasta tardíamente en la evolución.

## Fisiopatología

### A. Péptido $\beta$ amiloide

La proteína principal en las placas neuríticas corresponde al péptido  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ), el cual es un derivado proteolítico de una proteína de la membrana, el precursor proteínico  $\beta$  amiloide (APP), codificado por un gen en el cromosoma 21q21.3 a 22.05. En los cultivos neuronales el APP interactúa con la matriz extracelular y apoya el crecimiento de las neuritas. La evidencia genética involucra al  $A\beta$  en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Casi todos los pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) invariablemente desarrollan cambios patológicos indiferenciables de los correspondientes a la enfermedad de Alzheimer, lo cual sugiere que poseer más copias del gen APP incrementa el metabolismo del APP en  $A\beta$ . Alrededor de 10% de los casos de enfermedad de Alzheimer resultan familiares, con inicio temprano (antes de 65 años de edad) y herencia autosómica dominante. En casi 5% de estas familias, la enfermedad de Alzheimer se relaciona fuertemente con mutaciones sin sentido en el flanco inmediato de la secuencia  $A\beta$  en el gen APP. La expresión de APP humano en ratones transgénicos con estas mutaciones muestran concentraciones elevadas de  $A\beta$ , anomalías conductuales y placas neuríticas. Las mutaciones APP son producidas por aumento en la producción de todas las formas  $A\beta$  o en las formas largas de 42 aminoácidos,  $A\beta_{42}$ , la cual se agrega a sí misma y promueve la formación de placas de amiloide. El  $A\beta$  es tóxico para los cultivos de neuronas y estimula la producción de citocinas a partir de las células de la microglia.  $A\beta$  también desencadena la liberación de glutamato de las células de glia y puede lesionar las neuronas mediante excitotoxicidad. Esta evidencia relaciona el incremento en la producción del  $A\beta$ , particularmente  $A\beta_{42}$ , con la enfermedad de Alzheimer y sugiere que el  $A\beta$  produce neurodegeneración. Los ratones transgénicos que expresan formas mutantes de APP desarrollan disfunción sináptica antes de la deposición de la placa, indicando que las formas  $A\beta$  que pueden difundirse son neurotóxicas. Esto puede explicar por qué la cantidad de placas y la gravedad de la enfermedad correlacionan de manera muy pobre.

### B. Presenilinas

Las vías enzimáticas reguladoras de la formación del  $A\beta$  son áreas fundamentales de la investigación actual capaces de dar lugar a nuevos tratamientos. Algunos indicios se han obtenido del análisis de familias adicionales con la enfermedad de Alzheimer. El APP es degradado en sus porciones aminoterminal de la secuencia  $A\beta$  por la proteasa BACE que se encuentra fija a la membrana, o por

la enzima proteolítica precursora de  $\beta$  amiloide, que también se conoce como  $\beta$  secretasa. Esta separación genera un fragmento de 99 aminoácidos con fragmento terminal carboxilo. Una segunda actividad enzimática denominada  $\gamma$  secretasa degrada este fragmento para producir  $A\beta$ . Casi 70% de todos los casos de enfermedad de Alzheimer familiar se han relacionado con mutaciones sin sentido en el gen PS-1/S182, el cual codifica siete proteínas transmembrana (presenilina 1) en el cromosoma 14q24.3. Otro 20% de los casos se han vinculado con mutaciones en otro gen, el STM2 (presenilina 2), en el cromosoma 1q31-42. Las proteínas codificadas por estos genes resultan 67% idénticas en la secuencia de los aminoácidos y, presumiblemente, tienen funciones similares. Los datos actuales indican que las presenilinas son subunidades  $\gamma$  secretasas debido a que los ratones mutantes que carecen de presenilina muestran una reducción notable en las funciones de  $\gamma$  secretasa, y las mutaciones diseñadas para inhibir la función esperada de la proteasa de aspartilo de las presenilinas eliminan la actividad de  $\gamma$  secretasa. Algunas variantes mutantes de presenilina que se relacionan con enfermedad familiar de Alzheimer incrementan la producción de  $A\beta_{42}$ . Esto sugiere que otras mutaciones producen enfermedad de Alzheimer al alterar en forma selectiva la actividad de  $\gamma$  secretasa a favor de producción una forma más larga, que produce la forma de amiloide  $A\beta$ . Además, la  $\gamma$  secretasa es importante para el procesamiento de las proteínas Notch y otros sustratos críticos para la función neuronal, y los ratones con deficiencia de presenilinas muestran insuficiencias en la memoria espacial y la plasticidad sináptica. De este modo, la deficiencia de  $\gamma$  secretasa puede contribuir a la neurodegeneración en pacientes con mutaciones de presenilina.

### C. Apolipoproteína E

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen más de 60 años de edad y en cerca de 50% de éstos se ha identificado a la isoforma e4 de la apolipoproteína E (apoE4) como un factor de riesgo. La apoE consiste en una proteína de 34 kDa que media el enlace de las lipoproteínas al receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y a la proteína relacionada con el receptor de la LDL (LRP). La apoE4 se sintetiza y secreta por los astrocitos y los macrófagos, y se estima de importancia para la movilización de los lípidos durante el desarrollo normal del sistema nervioso y durante la regeneración de los nervios periféricos después de la lesión de éstos. Existen tres isoformas importantes (apoE2, apoE3 y apoE4), las cuales se originan en alelos diferentes (e2, e3 y e4) de un gen en el cromosoma 19q13.2. El más frecuente es el e3 y éste aporta cerca de 75% de todos los alelos, mientras que el e2 y el e4 aportan, en números redondos, 10 y 15%, respectivamente. El alelo e4 se relaciona con un incremento en el riesgo y el inicio más temprano de la enfermedad de Alzheimer tanto familiar como esporádica de inicio tardío, a diferencia de la herencia del e2, el cual se vincula con disminución del riesgo e inicio tardío. Es importante hacer notar que la enfermedad de Alzheimer se desarrolla en ausencia del e4, y que también muchas

personas con el e4 escapan a la enfermedad. Por tanto, en la actualidad no se recomienda la obtención del genotipo como una prueba genética útil.

No se tiene certeza sobre el mecanismo mediante el cual los alelos de la apoE modifican el riesgo respecto a la enfermedad. En los cultivos de neuronas la apoE3 incrementa el crecimiento de neuritas en presencia de lipoproteínas de muy baja densidad, en tanto que la apoE4 inhibe dicho crecimiento. Los pacientes con Alzheimer homocigotos para el alelo e4 presentan placas seniles mayores y más densas que los pacientes homocigotos para el alelo e3. En las placas neuríticas se encuentra la apoE, y la apoE4 se une al A $\beta$  con mayor facilidad que la apoE3. Por tanto, es posible que la apoE4 facilite la formación de la placa o reduzca el espacio de A $\beta$  del tejido cerebral. Además, la apoE ingresa a las neuronas y une a la proteína  $\tau$  (tau) vinculada con el microtúbulo, la cual es el principal constituyente de las madejas neurofibrilares. La apoE3 une a la  $\tau$  con mucha mayor avidez que la apoE4. Es posible que el enlace de la apoE3 a la  $\tau$  evite la formación de las madejas neurofibrilares y apoye el ensamble normal del microtúbulo necesario para el crecimiento neurítico.



## AUTOEVALUACIÓN

41. ¿Cuáles son las causas tratables de la demencia?
42. ¿En qué consisten las características clínicas de la enfermedad de Alzheimer?
43. ¿Cuáles son las proteínas en las cuales las mutaciones se vinculan con la variante familiar de la enfermedad de Alzheimer?
44. ¿En qué consiste la vinculación entre la apolipoproteína E y la enfermedad de Alzheimer?

## EVENTO VASCULAR CEREBRAL

### Presentación clínica

El evento vascular cerebral es un síndrome caracterizado por el inicio súbito de un déficit neurológico focal que persiste durante al menos 24 h y que se debe a una anomalía en la circulación encefálica. En EUA es la tercera causa de muerte. La incidencia de evento vascular cerebral se incrementa con la edad y resulta mayor en los varones que en las mujeres. Los factores de riesgo importantes incluyen la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, consumo intenso de alcohol y empleo de anticonceptivos orales.

### Fisiopatología

#### A. Suministro vascular

Los síntomas y los signos focales resultantes de evento vascular cerebral se correlacionan con la parte del encéfalo suministrada por los vasos sanguíneos afectados.

Con base en la patogénesis, los eventos vasculares cerebrales se pueden clasificar en dos principales categorías: isquémico y hemorrágico (cuadro 7-5). En el evento vascular cerebral isquémico la oclusión vascular interrumpe el flujo sanguíneo a una región encefálica específica, para producir un patrón bastante característico de déficit neurológicos debidos a las pérdidas de las funciones controladas por dicha región. El patrón de los déficits debidos a la hemorragia es menos predecible, ya que depende de la localización del sangrado y también de los factores que afectan la función de las regiones encefálicas distantes de la hemorragia (p. ej., incremento de la presión intracraneana, edema cerebral, compresión del tejido encefálico adyacente e irrupción de la sangre en los ventrículos o en el espacio subaracnoideo.)

#### B. Evento vascular cerebral isquémico

Ésta resulta de las oclusiones trombótica o embólica de los vasos encefálicos. Los déficits neurológicos debidos a la oclusión de las grandes arterias (figura 7-33) resultan de la isquemia focal en la región encefálica suministrada por el vaso afectado (figura 7-34) y producen síndromes clínicos reconocibles (cuadro 7-6). No se presentan todos los signos, ya que la extensión del déficit depende de la presencia de suministro sanguíneo colateral, de las variaciones individuales en la anatomía vascular, de la presión arterial y de la localización exacta de la oclusión. La trombosis por lo general afecta a carótida interna, cerebral media o arterias basilares. Generalmente, los síntomas evolucionan en el transcurso de varios minutos y pueden ir precedidos por episodios breves de déficit transitorios reversibles conocidos como eventos isquémicos transitorios. Los émbolos provenientes de corazón, cayado aórtico o arterias carótidas por lo general ocluyen la arteria cerebral media, ya que ésta aporta al hemisferio cerebral más de 80% del suministro sanguíneo. Los émbolos que viajan en las arterias vertebral y basilar por

Cuadro 7-5. Clasificación del evento vascular cerebral

<b>Evento vascular cerebral isquémico</b>
Oclusión trombótica
Grandes vasos (principales arterias cerebrales)
Vasos pequeños (evento vascular cerebral lagunar)
Oclusión venosa
Embólica
Arteria a arteria
Cardioembólica
<b>Hemorragia</b>
Hemorragia intraparenquimatosa
Hemorragia subaracnoidea
Hemorragia subdural
Hemorragia epidural
Infarto isquémico hemorrágico



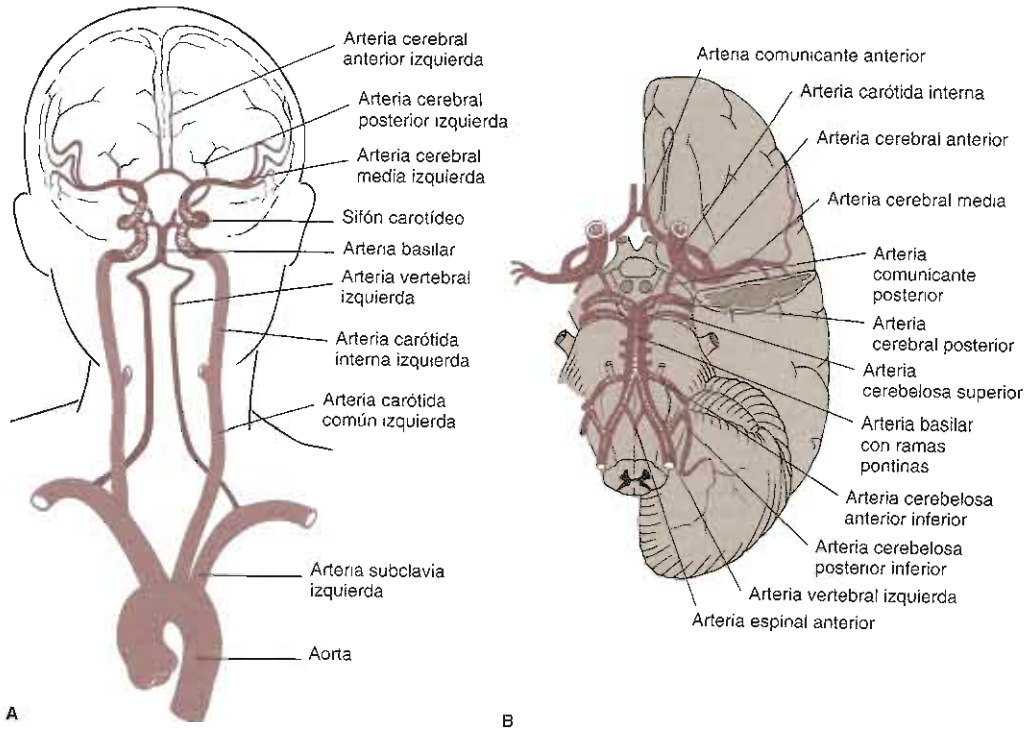


Figura 7-33. Las principales arterias encefálicas. A: Vista anterior. B: Vista inferior para mostrar el polígono de Willis y las arterias principales del tallo encefálico. (Reproducida con autorización de Waxman SG: *Neuroanatomy with Clinical Correlations*, 25th ed. McGraw-Hill, 2003. Obra traducida en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

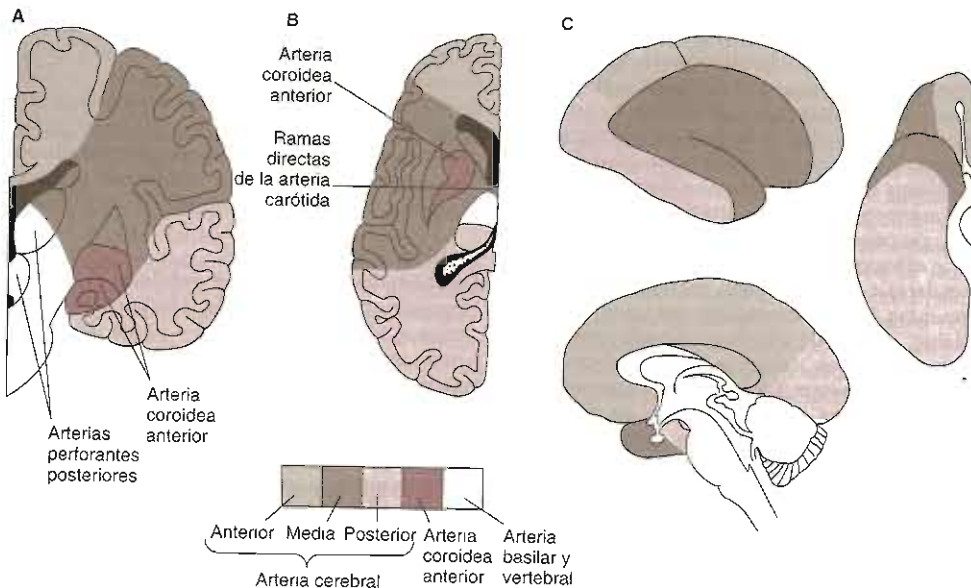


Figura 7-34. Territorios vasculares de las principales arterias cerebrales. A: Corte coronal del cerebro. B: Corte horizontal del cerebro. C: Distribución vascular a la corteza cerebral. (Reproducida con autorización de Chusid JG: *Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology*, 10th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1985 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Cuadro 7-6. Zonas vasculares y características clínicas del evento vascular cerebral isquémico

Arteria	Territorio	Síntomas y signos
Cerebral anterior	Corteza medial frontal y parietal, cuerpo caloso anterior	Paresia y pérdida sensorial de la pierna y el pie contralateral
Cerebral media	Corteza frontal lateral, parietal, occipital y temporal y sustancia blanca adyacente, núcleo caudado, putamen, cápsula interna	Afasia (hemisferio dominante), negligencia (hemisferio no dominante), pérdida hemisensorial contralateral, hemianopsia homónima, hemiparesia
Vertebral (cerebelo posterior inferior)	Médula, cerebelo inferior	Ataxia cerebelosa ipsolateral, síndrome de Horner, pérdida sensorial cruzada, nistagmo, vértigo, hipo, disartria, disfagia
Basilar (incluso la cerebelosa inferior anterior y la cerebelosa superior)	Mesencéfalo inferior, puente, cerebelo medio y superior	Nistagmo, vértigo, diplopía, desviación oblicua, parálisis de la mirada, pérdida sensorial hemilateral o cruzada, disartria, hemiparesia o cuadriparesia, ataxia cerebelosa ipsolateral, síndrome de Horner, coma
Cerebral posterior	Zona distal: corteza occipital medial y temporal y sustancia blanca subyacente, cuerpo caloso posterior	Hemianopsia homónima contralateral, dislexia y agrafia, alucinaciones visuales y distorsiones, defectos de memoria, ceguera cortical (oclusión bilateral)
	Zona proximal: mesencéfalo superior, tálamo	Pérdida sensorial, ataxia, parálisis del III par, hemiparesia contralateral, parálisis vertical de la mirada, desviación oblicua, hemibalismo coreoatetosis, alteración del estado de alerta

lo general se alojan en la punta de la arteria basilar o en una, o ambas, arterias cerebrales posteriores.

Los eventos vasculares cerebrales que involucran la oclusión de arterias pequeñas acontecen en localizaciones selectas, en las cuales la perfusión depende de los vasos pequeños que son las arterias terminales. La mayor parte resulta de un cambio degenerativo en el vaso, descrito patológicamente como lipohialinosis, el cual se debe a la hipertensión crónica y predispone a la oclusión. Los vasos afectados con mayor frecuencia son las arterias lenticuloestriadas, originadas en la porción proximal de la arteria cerebral media y que suministran los ganglios basales y la cápsula interna. También se afectan con frecuencia las ramas pequeñas de las arterias basilar y cerebral posterior que penetran al tallo encefálico y al tálamo. La oclusión de estos vasos produce la lesión de pequeñas porciones tisulares conocidas como infartos lagunares. Éstos se presentan, generalmente, en putamen, núcleo caudado, tálamo, puente de Varolio y cápsula interna; y con menor frecuencia en sustancia blanca subcortical y cerebelo. Los infartos lagunares producen algunos síndromes clínicos bastante estereotipados. Los dos más frecuentes consisten en evento vascular cerebral motor puro y la enfermedad vascular cerebral sensorial pura. En la primera el infarto por lo general se localiza dentro de la cápsula interna o en el puente contralateral al lado débil. En el evento vascular cerebral sensorial puro el infarto por lo general se localiza contralateral al tálamo.

Diversos trastornos vasculares, cardíacos y hemáticos pueden producir isquemia cerebral focal (cuadro 7-7). La causa más frecuente corresponde a la aterosclerosis de las grandes arterias del cuello y de la base del cerebro (figura 7-35). Se estima que la aterosclerosis se

origina en la lesión de las células vasculares endoteliales mediante agresiones mecánicas, bioquímicas o inflamatorias (capítulo 11). La lesión endotelial estimula la adhesión de los monocitos y los linfocitos circulantes, los cuales migran al interior de la pared vascular y estimulan la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos. Esto da lugar a la formación de una placa fibrosa. Las células endoteliales lesionadas también proporcionan un sitio propicio para la agregación y la activación plaquetarias. Las plaquetas activadas secretan factores de crecimiento, los cuales promueven adicionalmente las proliferaciones del músculo liso y de los fibroblastos. Al final la placa puede crecer para ocluir el vaso, o puede romperse y liberar los émbolos.

### C. Hemorragia

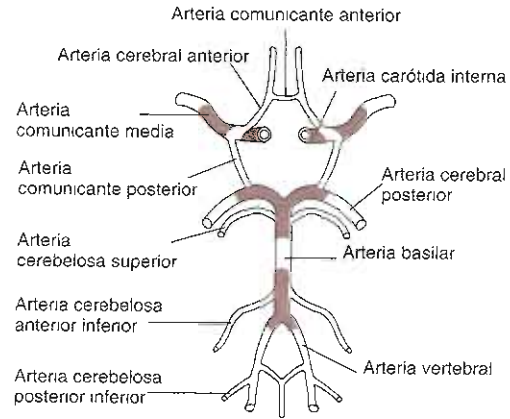
Los hematomas epidural y subdural de manera clásica acontecen como secuelas de la lesión cefálica. Los hematomas epidurales se originan a partir de la lesión a una arteria, generalmente la arteria meningeo media, la cual puede romperse con un golpe sobre el hueso temporal. La sangre diseca la duramadre del cráneo y comprime el hemisferio que se localiza por debajo de ésta. La pérdida inicial del estado de conciencia por la lesión se debe a la concusión y puede ser transitoria. A partir de ese momento los síntomas neurológicos aparecen unas cuantas horas más tarde conforme el hematoma ejerce un efecto de masa, el cual puede resultar lo bastante intenso para producir herniación (figura 7-27). Los hematomas subdurales por lo general se originan a partir de la sangre venosa que sale de las venas corticales rasgadas en el espacio subdural. Estas venas se pueden romper con traumatismos relativamente menores, en particular en el anciano

**Cuadro 7-7. Padecimientos asociados con isquemia cerebral focal**

<b>Trastornos vasculares</b>
Aterosclerosis
Displasia fibromuscular
Vasculitis
Sistémica (poliarteritis nudosa, lupus, células gigantes, enfermedad de Wegner, enfermedad de Takayasu)
Primaria del SNC
Meningitis (sifilítica, tuberculosa, micótica, bacteriana, herpes zoster)
Inducida por drogas (cocaína, anfetaminas)
Disección de las arterias carótida o vertebral
Infarto lagunar
Migraña
Oclusiones intracraneales progresivas múltiples (síndrome moyamoya)
Trombosis venosa o sinusal
<b>Trastornos cardíacos</b>
Trombo mural
Cardiopatía reumática
Arritmias
Endocarditis
Prolapso de la válvula mitral
Embolia paradójica
Mixoma auricular
Prótesis de válvulas cardíacas
<b>Trastornos hemáticos</b>
Trombocitosis
Policitemia
Enfermedad de células falciformes
Leucocitosis
Estados de hipercoagulabilidad (homocistinemia, deficiencia de proteína S, síndrome antifosfolípido, drepanocitosis)

La sangre está a presión baja y los síntomas debidos al efecto de masa pueden tardar varios días en aparecer.

La hemorragia subaracnoidea puede presentarse con el traumatismo cefálico, por la extensión al espacio subaracnoideo de la sangre proveniente de otro compartimiento, o por la ruptura de un aneurisma arterial. La disfunción cerebral tiene lugar como consecuencia del incremento en la presión intracraneana y de los efectos tóxicos, escasamente comprendidos, de la sangre subaracnoidea sobre el tejido y los vasos encefálicos. La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea espontánea (no traumática) corresponde al aneurisma cereza. Se estima que estos aneurismas se originan a partir de la debilidad congénita en las paredes de los grandes vasos en la base del cerebro. Los aneurismas no se presentan en la infancia, pero se vuelven sintomáticos por lo general después del tercer decenio de edad. La ruptura del aneurisma incrementa súbitamente la presión intracraneana, lo cual puede interrumpir el flujo sanguíneo y producir una isquemia generalizada por concusión. Esto causa pérdida



**Figura 7-35.** Los sitios más frecuentes (áreas de color) de la aterosclerosis en la circulación arterial intracraneal. (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

del estado de conciencia en aproximadamente 50% de los pacientes. En los pacientes con hemorragias muy grandes la isquemia encefálica global puede producir lesiones encefálicas graves y coma prolongado. La isquemia focal puede resultar más tarde como consecuencia del vasospasmo de las arterias en o cerca del sitio de la ruptura. La recidiva de la hemorragia en el transcurso de los primeros días es una complicación frecuente y a menudo mortal.

La hemorragia intraparenquimatosa puede originarse de los aumentos agudos en la presión arterial o de diversos trastornos que debilitan los vasos. El hematoma resultante produce un déficit neurológico focal al comprimir las estructuras adyacentes. Además, los efectos metabólicos de la sangre extravasada perturban la función del tejido encefálico circundante, y los vasos en las cercanías se comprimen para producir isquemia local. El factor predisponente más frecuente corresponde a la hipertensión crónica. En los pacientes hipertensos aparecen pequeños aneurismas de Charcot-Bouchard en las paredes de las pequeñas arterias penetrantes y se estima que tales aneurismas son los sitios principales de la ruptura. Los más vulnerables son los vasos pequeños que también están involucrados en el infarto lagunar. Las hemorragias por hipertensión acontecen sobre todo en los ganglios basales, en el tálamo (figura 7-36), en el puente y en el cerebelo; y con menor frecuencia en la sustancia blanca subcortical. Otras causas de hemorragia intraparenquimatosa incluyen las malformaciones vasculares, las cuales contienen vasos anormalmente frágiles susceptibles de romperse a la presión arterial normal; y ciertos tumores cerebrales, como el glioblastoma multiforme, que inducen la proliferación de vasos frágiles dentro del propio tumor. Ciertos trastornos de las plaquetas y de la coagulación pueden predisponer a la hemorragia cerebral al inhibir la coagulación. La cocaína y las anfetaminas producen un incremento rápido de la presión arterial y son causas frecuentes de hemorragia intraparenquima-



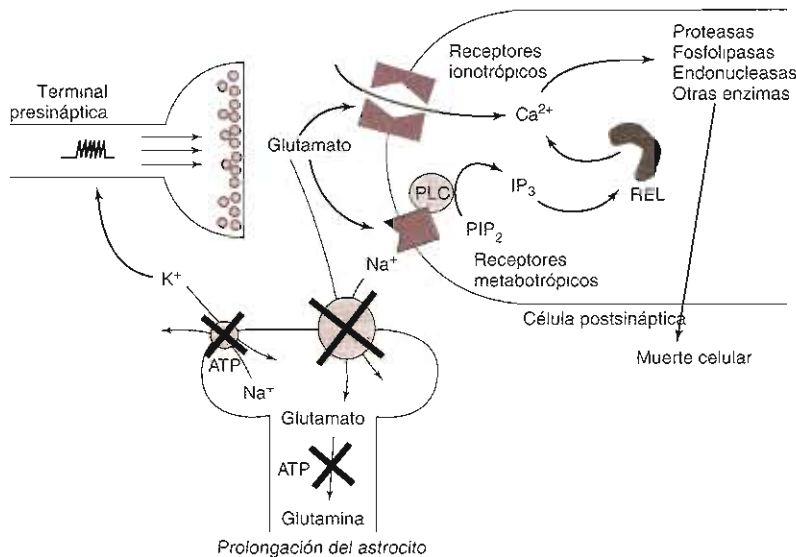
**Figura 7-36.** Imagen de TC en la hemorragia intracerebral por hipertensión. La sangre se observa como una señal de alta densidad en el sitio de la hemorragia en el tálamo (flecha izquierda) y en la extensión al interior del tercer ventrículo (flecha superior) y a las astas occipitales de los ventrículos laterales ipsolateral (flecha inferior) y contralateral (flecha derecha). (Reproducida con autorización de Greenberg DA, Aminoff MJ, Simon RP: *Clinical Neurology*, 5th ed. McGraw-Hill, 2002. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tosa en los adultos jóvenes. La hemorragia puede relacionarse con el sangrado espontáneo a partir del aumento agudo de la presión arterial, con la rotura de una anomalía vascular oculta, o con una vasculitis inducida por el consumo de drogas. La angiopatía amiloide cerebral es un trastorno que acontece sobre todo en los ancianos y puede acompañar a la enfermedad de Alzheimer. El depósito de amiloide debilita las paredes de los pequeños vasos corticales y produce hemorragia lobar, a menudo en varios sitios.

**D. Excitotoxicidad**

La mayor parte de los esfuerzos para intervenir en la enfermedad vascular cerebral se han centrado en la vasculatura. En el caso del evento vascular cerebral isquémico, estos esfuerzos incluyen la restauración de la circulación mediante endarterectomía quirúrgica y la disminución de la trombosis mediante anticoagulantes, antiplaquetarios y trombolíticos. Se ha desarrollado un criterio complementario con el propósito de disminuir la vulnerabilidad del tejido encefálico a la lesión isquémica. Este criterio se basa en las observaciones de que durante la isquemia se modifica notablemente la homeostasia del glutamato en el SNC, lo cual da origen a concentraciones incrementadas y tóxicas del glutamato extracelular.

Las neuronas profundas en el foco isquémico mueren por privación energética. Sin embargo, al parecer las neuronas en el borde de la región isquémica se mueren por la excesiva estimulación de los receptores de glutamato (figura 7-37). Como ya se mencionó anteriormente,



**Figura 7-37.** La excitotoxicidad en la isquemia neuronal. La depleción de los suministros de energía inhibe la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y da lugar a acumulación del  $\text{K}^+$  extracelular y a la declinación del  $\text{Na}^+$  extracelular. El aumento del  $\text{K}^+$  extracelular despolariza las terminaciones nerviosas y produce la liberación del glutamato. La disminución del  $\text{Na}^+$  extracelular disminuye la captación del glutamato dependiente del  $\text{Na}^+$  y potencia los efectos sinápticos del glutamato liberado. Esto genera un incremento sostenido en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular de la célula postsináptica, lo que da origen a la muerte celular. La "X" gruesa denota la inhibición de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa (izquierda), de los transportadores del glutamato (derecha) y de la glutamina sintetasa. Las demás abreviaturas se definen en las leyendas de la figura 7-28.

El glutamato se libera en las sinapsis excitadoras, y las concentraciones de éste en el espacio extracelular se encuentran estrechamente reguladas mediante los sistemas de recaptación dependientes del sodio en las neuronas y en la glía. En esta última el glutamato en seguida se desaminifica mediante su conversión en glutamina en la vía de la enzima glutamina sintetasa dependiente del ATP. A continuación la glía libera la glutamina y ésta se capta por las neuronas, en las cuales se empaca en las vesículas sinápticas para su liberación subsiguiente. La isquemia priva al encéfalo de oxígeno y de glucosa, y la alteración resultante en el metabolismo celular depleta las neuronas y la glía de las reservas energéticas necesarias para conservar los gradientes iónicos transmembrana normales. Esto lleva a la acumulación del  $\text{Na}^+$  intracelular y al colapso del gradiente transmembrana del  $\text{Na}^+$ , lo cual, a su vez, inhibe la captación del glutamato. La declinación de las reservas energéticas también disminuye la conversión del glutamato a glutamina en la glía. Ambos eventos promueven la acumulación de glutamato extracelular y esto estimula los receptores del glutamato en las neuronas circunvecinas para producir el ingreso de  $\text{Ca}^{2+}$  y de  $\text{Na}^+$ . El ingreso de los cationes despolariza estas neuronas y estimula el ingreso adicional de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales con compuerta sensible al voltaje.

La isquemia también altera la homeostasia del  $\text{K}^+$  y da lugar a un incremento en la concentración del  $\text{K}^+$  extracelular ( $[\text{K}^+]_o$ ). La actividad neuronal puede incrementar con rapidez el  $[\text{K}^+]_o$ , y una función importante de las células de la glía consiste en conservar el  $[\text{K}^+]_o$  en aproximadamente 3 mmol/L para ayudar a las neuronas en la conservación del potencial de membrana en reposo. Para el retiro del  $\text{K}^+$  extracelular a cargo de la glía son de particular importancia dos transportadores dependientes de energía: una  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa y transportador aniónico que cotransporta  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$  junto con  $\text{Cl}^-$ . Estos mecanismos dependientes de energía fallan en la isquemia, y la glía ya no puede más captar el  $\text{K}^+$  liberado al espacio extracelular. Esto despolariza las neuronas, ya que el gradiente del  $\text{K}^+$  a través de la membrana neuronal determina la intensidad del potencial de membrana en reposo. La despolarización activa la liberación de neurotransmisores, y esto incrementa la acumulación del glutamato en las sinapsis excitadoras y en el espacio extracelular.

El efecto neto de estos eventos consiste en un enorme ingreso de  $\text{Na}^+$  y de  $\text{Ca}^{2+}$  a las neuronas a través de los canales iónicos con compuertas sensibles al voltaje de glutamato. Al parecer la sobrecarga originada en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular es en especial tóxica y puede exceder la capacidad de las neuronas para expulsar o secuestrar el calcio. Esto origina la activación sostenida de diversas enzimas sensibles al calcio, entre las cuales se incluyen proteasas, fosfolipasas y endonucleasas, lo que da lugar a la muerte celular. En apoyo del mecanismo excitotóxico de la muerte celular en la enfermedad vascular cerebral están los estudios en animales que demuestran una disminución en el tamaño de la lesión isquémica después del tratamiento con antagonistas de los receptores del glutamato.



## AUTOEVALUACIÓN

45. ¿Cuáles son las diferencias entre las manifestaciones clínicas del evento vascular cerebral por isquemia y por hemorragia espontánea?
46. ¿Cuáles son las causas, más comunes del evento vascular cerebral?
47. ¿En qué estriba la participación del glutamato en la lesión neuronal durante la isquemia?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 21

Una mujer de 35 años de edad acude a una clínica refiriendo visión doble. Reportó cuadros intermitentes, y empeorando progresivamente, de visión doble de dos meses de evolución, al principio con poca frecuencia pero ahora todo el día. Ella trabaja como programadora de computadoras y el síntoma se ha incrementado mientras más tiempo permanece frente a la pantalla de la computadora. También ha notado caída del párpado que parece empeorar con el trabajo prolongado frente a la pantalla. Ambos síntomas ceden con el reposo. Por lo general estaba fatigada pero no había notado debilidad o síntomas neurológicos. Los antecedentes patológicos no eran de importancia. En la exploración física sólo llamaban la atención los datos neurológicos. La exploración de los nervios craneales mostraba alteración de los movimientos externos del ojo derecho y ptosis bilateral que empeoraba con los movimientos repetitivos de los ojos. La exploración motora, sensorial y de reflejos eran por lo demás normales.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cuál es la patogénesis de la enfermedad?
- B. ¿Qué otras manifestaciones neurológicas podrían esperarse?
- C. ¿Cuál es el mecanismo por el cual la debilidad de los músculos oculares de la paciente se incrementa con la actividad prolongada?
- D. ¿Cuáles son los trastornos asociados que deben investigarse en esta paciente?
- E. ¿Qué tratamientos deben considerarse?

**CASO 22**

Un varón de edad mediana es transportado a la sala de urgencias inconsciente y acompañado por una enfermera. La enfermera comentó que el paciente estaba formado frente a la cafetería del hospital cuando súbitamente cayó al piso. Después presentó "convulsiones tónico-clónicas generalizadas". La enfermera solicitó ayuda y lo acompañó a la sala de urgencias. No se contaba con otra información sobre sus antecedentes. A la exploración física el paciente se encontraba confuso y no respondía a las órdenes. Respiraba adecuadamente y se le colocó oxígeno a través de cánulas nasales. Sus signos vitales eran los siguientes: temperatura de 38 °C, presión arterial de 170/90 mm Hg, frecuencia cardíaca de 105 lpm y frecuencia respiratoria de 18/min. La saturación de oxígeno era de 99% con 2 L de oxígeno/min. La exploración neurológica mostró pupilas reactivas de 3 mm, reflejo nauseoso intacto, disminución de los movimientos del lado izquierdo del cuerpo y signo de Babinski bilateral. No había otros datos positivos a la exploración.

**Preguntas**

- Describir qué significa el término convulsiones tónico-clónicas generalizadas.
- ¿Cuáles son algunas de las causas subyacentes de los trastornos convulsivos? ¿Cuál sería la principal causa de preocupación en este paciente?
- ¿Cuál es la fisiopatología probable de las convulsiones en este paciente?

**CASO 23**

Un varón de 72 años acude a la sala de urgencias con debilidad de inicio súbito en el lado derecho de su cuerpo. El paciente estaba tomando su desayuno cuando presentó pérdida súbita de la fuerza en el lado derecho del cuerpo, por lo que fue incapaz de mover su brazo o pierna derechos. También notó pérdida de la sensibilidad en el brazo y pierna derechos y dificultad para hablar. Su esposa llamó a los servicios de urgencias y fue trasladado a la sala de urgencias del hospital. En sus antecedentes patológicos llamaba la atención hipertensión de larga evolución, hipercolesterolemia y arteriopatía coronaria de reciente diagnóstico. A la exploración física su presión arterial era de 190/100 mm Hg. En la exploración neurológica llamaba la atención la falta de expresión facial del lado derecho y una hemiparesia derecha marcada. Había signo de Babinski en el lado derecho. La TC de cráneo no mostró datos de hemorragia. Se hospitalizó en una unidad de cuidados intensivos neurológicos.

**Preguntas**

- ¿Cuál es el diagnóstico? ¿Qué territorio vascular se encontraba afectado?
- ¿Cuáles son algunos factores de riesgo para esta enfermedad?
- ¿Cuáles son los posibles mecanismos por los cuales el hombre desarrollo estos déficit neurológicos focales? ¿Cuál es la causa más probable en este paciente? ¿Por qué?
- ¿Cuál es el trastorno subyacente que puede ser el causante? ¿Cómo se ocasionó el evento vascular cerebral?

**REFERENCIAS****Generales**

- Hille B: Ion Channels of Excitable Membranes, 3rd ed. Sinauer, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Tessel TM (editors): Principles of Neural Science, 4th ed. McGraw-Hill, 2000
- Rosenberg RN et al. (editors): The Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1997
- Victor M, Ropper AH, Adams RD: Principles of Neurology, 7th ed. McGraw-Hill, 2000.

**Neuroanatomía funcional**

- Greenberg DA *et al.*: Clinical Neurology, 5th ed. McGraw Hill, 2002.
- Haerer A: *De Jong's the Neurologic Exam*, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 1992.

Parent A: *Carpenter's Human Neuroanatomy*, 9th ed. Williams & Wilkins, 1996.

Patten J: *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd ed. Springer, 1996.

**Enfermedad de la neurona motora**

- Julien J-P: Amyotrophic lateral sclerosis: Unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell* 2001;104:581.
- Kawahara Y *et al.*: RANA editing and the death of motor neurons. *Nature* 2004;427:801.
- Rowland LP, Shneider NA: Amyotrophic later sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:1688.

**Enfermedad de Parkinson**

- Dawson TM, Dawson VL: Molecular pathways of neurodegeneration in Parkinson's disease. *Science* 2003;302:819.

- Goedert M: Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci Rev* 2001;2:492.
- Lee W, Appel SH: Mutant genes responsible for Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:79.

### Miastenia grave

- De Baets M, Stassen MHW: The role of autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2002;202:5.
- McConville J, Vincent A: Disease of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol* 2002;2:296.
- Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D: Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122.

### Epilepsia

- Avoli M *et al.*: Generalized epileptic disorders: An update. *Epilepsia* 2001;42:445.
- Brown TR, Holmes GL: Epilepsy. *N Engl J Med* 2001;344:1145.
- Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:400.

### Demencia y enfermedad de Alzheimer

- Bossy-Wetzel E *et al.*: Molecular pathways to neurodegeneration. *Nat Med* 2004;10(suppl):S2.
- Marjaux E *et al.*: Presenilins in memory, Alzheimer's disease, and therapy. *Neuron* 2004;42:189.
- Ross CA, Poirier MA: Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med* 2004;10(Suppl):S10.
- Selkoe DJ: Alzheimer's disease: Genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 2001;81:741.

### Evento vascular cerebral

- Arundine M, Tymianski M: Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:657.
- Mohr JP *et al.*: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, 4th ed. Churchill Livingstone, 2004.

La epidermis humana es una estructura anatómica y fisiológica de gran complejidad. A diferencia de los animales paratintados, la función e insuficiencia estructural no es un prerrequisito para el desarrollo de una enfermedad de la piel, ya que todas las enfermedades de esta categoría afectan clínicamente, cualquiera que sean sus causas fisiológicas. Entre el espectacular conjunto de trastornos cutáneos neoplásicos, millonarios infecciosos y genéticos algunos sólo producen alteraciones triviales en la estructura o función cutánea, mientras que otros tienen consecuencias profundas y mortales.

### Anatomía

El sistema integumentario es una capa de tejido con un grosor de 1 a 4 mm que cubre todas las superficies expuestas del cuerpo. La piel surge simultáneamente con la envoltura estructuralmente similar a la de los murciélagos, pero difiere de esta en que contiene estructuras mexas como las unidades ecinax que ciuden calor y unidades calculeobaceras que producen pelos y uñas. Existe una variación considerable en el grosor y composición de la piel según los requerimientos de un sitio corporal particular. Por ejemplo, la piel más delgada recubre los párpados, en los cuales son fundamentales la delicadeza y movilidad. La piel más gruesa se presenta en la parte superior del tronco, donde la firmeza excede en importancia a la movilidad. Las superficies de las palmas y plantas se caracterizan por una gran densidad de unidades sudoríparas ecinax, lo cual refleja la importancia de estas regiones en la regulación de la temperatura, por la ausencia de vello que podría interferir con la sensación, y por la acentuación de la capa córnea (véase después).

La epidermis humana se divide en las grandes unidades anatómicas terminales en el cuero cabelludo las partes de la palma y piel de los pies, y los pequeños folículos pilosos del vello presentes en la mayor parte de la piel.

### Histología

Con el microscopio de luz se identifican fácilmente dos importantes capas de la piel no epitelial: escamosa estratificada, la epidermis, y una capa de tejido conectivo, la dermis. El tejido adiposo subyacente es considerado por algunos como una tercera capa y se le conoce como tejido subcutáneo.

La epidermis consta de queratinocitos acomodados en varios substratos diferentes: las capas basal, espinoza, granular y córnea (figura 8-1). Los queratinocitos forman la red de proliferación de queratinocitos más activa en la dermis y forman una proyección que se dirige hacia la superficie de la piel. Conforme los queratinocitos se mueven hacia el exterior se aplanan progresivamente y acumulan filamentos de queratina en el citoplasma. Los queratinocitos individuales están muy unidos entre sí mediante uniones intercelulares denominadas desmosomas (figura 8-2). En un corte de tinción con hematoxilina-eosina convencional, las uniones desmosómicas aparecen como delgadas espigas entre las células y sobresalen en la capa espinoza de la epidermis (figura 8-3). Los filamentos de queratina están unidos intracelularmente y parecen adherirse a los desmosomas para formar una red rígida para la integridad estructural.

Los melanocitos y células de Langerhans son células dendríticas localizadas entre los queratinocitos de la epidermis. Los melanocitos, posicionados en la capa basal, sintetizan el pigmento de color café rojizo, la melanina, y la distribuyen en un proceso queratinocitario adyacente mediante las prolongaciones dendríticas (figura 8-4). Este sistema de distribución permite a la melanina proporcionar una pantalla dispersa contra los rayos ultra-

El contenido de esta revista es propiedad de Elsevier. No se permite la explotación económica ni la transformación de esta obra. Queda permitida la impresión en su totalidad.



# Enfermedades cutáneas

Timothy H. McCalmont, MD

## PIEL NORMAL

La piel es el órgano más accesible del cuerpo humano; su función básica consiste simplemente en proteger. Como barrera, evita la desecación y enfermedad conservando la humedad adentro y los patógenos afuera. Sin embargo, la caracterización de la piel como una mera "envoltura plástica" es una gran subestimación de las complejidades anatómica y fisiológica de esta estructura vital.

A diferencia de los órganos parenquimatosos, la disfunción o insuficiencia orgánica no es un prerrequisito para el diagnóstico de una enfermedad de la piel, ya que todas las enfermedades de ésta se pueden observar clínicamente, cualesquiera que sean sus efectos funcionales. Entre el espectacular conjunto de trastornos cutáneos neoplásicos, inflamatorios, infecciosos y genéticos, algunos sólo producen aberraciones triviales en la estructura o función cutáneas, mientras que otros tienen consecuencias profundas y mórbidas.

## Anatomía

El sistema integumentario es una capa de tejido con un grosor de 1 a 4 mm que cubre todas las superficies expuestas del cuerpo. La piel surge ininterrumpida con la envoltura estructuralmente similar a la de las mucosas, pero difiere de ésta en que contiene estructuras anexas como las unidades ecrinas que exudan sudor y unidades folículosebáceas que producen pelos y aceites. Existe una variación considerable en el grosor y composición de la piel según los requerimientos de un sitio corporal particular. Por ejemplo, la piel más delgada recubre los párpados, en los cuales son fundamentales la delicadeza y movilidad. La piel más gruesa se presenta en la parte superior del tronco, donde la fortaleza excede en importancia a la movilidad. Las superficies de las palmas y plantas se caracterizan por una gran densidad de unidades sudoríparas ecrinas, lo cual refleja la importancia de estas regiones en la regulación de la temperatura; por la ausencia de vello, que podrían interferir con la sensación, y por la acentuación de la capa córnea (véase después),

lo que contribuye a la sujeción necesaria para manejar los objetos con destreza. También puede variar en gran medida, el tamaño de las estructuras entre los sitios, lo que se ilustra mejor con el contraste entre los grandes folículos pilosos terminales en el cuero cabelludo, las partes de la barba y piel de los genitales, y los pequeños folículos pilosos del vello presentes en la mayor parte de los sitios.

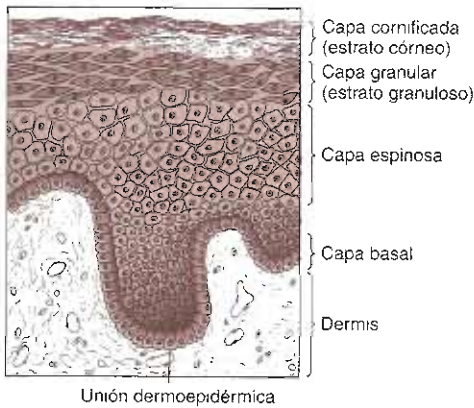
## Histología

Con el microscopio de luz se identifican fácilmente dos importantes capas de la piel: un epitelio escamoso estratificado, la epidermis; y una capa de tejido conjuntivo, la dermis. El tejido adiposo subyacente es considerado por algunos como una tercera capa y se le conoce como tejido subcutáneo.

La epidermis consta de queratinocitos acomodados en cuatro substratos diferentes: las capas basal, espinosa, granular y cornea (figura 8-1). Los queratinocitos basales forman la reserva proliferativa de queratinocitos. Estas células se dividen y originan una progenie que se desplaza hacia la superficie de la piel. Conforme los queratinocitos se mueven hacia el exterior, se aplanan progresivamente y acumulan filamentos de queratina en el citoplasma. Los queratinocitos individuales están muy unidos entre sí mediante uniones intracelulares denominadas desmosomas (figura 8-2). En los cortes de microscopio convencional, las uniones desmosómicas aparecen como delicadas "espinas" entre las células y sobresalen en la capa espinosa de la epidermis (figura 8-3). Los filamentos de queratina están unidos intracelularmente y también se adhieren a los desmosomas para formar una red básica para la integridad estructural.

Los melanocitos y células de Langerhans son células dendríticas intercaladas entre los queratinocitos de la epidermis. Los melanocitos, posicionados en la capa basal, sintetizan un biocromo de color café rojizo, la melanina, y la distribuyen a numerosos queratinocitos adyacentes mediante las prolongaciones dendríticas (figura 8-4). Este sistema de distribución permite a la melanina proporcionar una pantalla dispersa contra los rayos ultra-



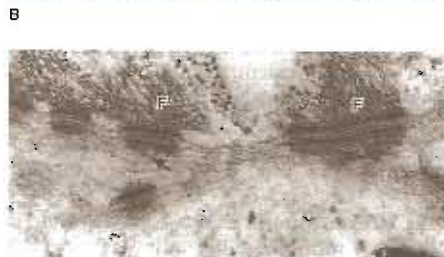
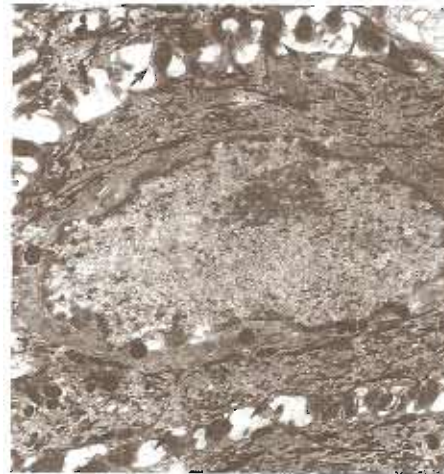


**Figura 8-1.** Aunque biológicamente la epidermis presenta un gradiente de diferenciación, con base en la apariencia microscópica es posible reconocer cuatro capas diferentes. Los queratinocitos cuboides germinales sirven como fondo de la capa basal; las células con citoplasma amplio y notables desmosomas constituyen la capa espinosa; en la capa granular se encuentran las células con granulaciones citoplásmicas debidas a la acumulación de complejos de queratina y otras proteínas estructurales; y los queratinocitos anucleados y aplastados comprenden la capa cornificada fuerte y con apariencia de membrana. (Reproducida con autorización de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]. *Dermatology*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

violeta del sol, potencialmente peligrosos. Las células de Langerhans comparten una morfología arbórea similar, pero están posicionadas en la capa espinosa media; son células presentadoras de antígeno derivadas de la médula ósea (véase capítulo 3).

La unión dermoepidérmica, o zona de la membrana basal, es una estructura que fusiona la epidermis a la dermis y contribuye a la barrera cutánea. Esta unión está dispuesta en una modalidad ondulatoria para incrementar la superficie de unión entre las dos estructuras y para resistir las fuerzas de tracción. Las proyecciones hacia abajo de la epidermis se denominan red de crestas, y las proyecciones hacia arriba de la dermis superficial papilas dérmicas (figura 8-5). Aunque en los cortes convencionales para el microscopio la membrana basal incluye una delgada banda eosinófila (rosa) debajo de las células basales, esta membrana tiene una complicada estructura de capas múltiples que va desde los hemidesmosomas de los queratinocitos basales hasta los haces de colágena de la dermis superficial (figura 8-6). La lámina densa y la lámina lúcida son dos capas de la zona de la membrana basal, y se denominan así debido a su apariencia electrón-densa y electrón-lúcida cuando se observa su ultraestructura al microscopio electrónico.

La dermis consta de un gel de tejido conjuntivo compuesto en gran parte por proteínas y mucopolisacáridos (también denominada sustancia fundamental). Esta matriz sirve como el esqueleto que apoya las complejas redes neurovasculares que viajan a través de la piel, y



**Figura 8-2.** En una imagen ultraestructural de un queratinocito humano (A), abundantes desmosomas (B) aparecen como placas que unen estrechamente dos membranas celulares entre sí. Con gran aumento (C), es posible apreciar la adhesión de los filamentos citoplásmicos de queratina (F) a los desmosomas. (Reproducida con autorización de Junqueira LO, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill 2003.)

también apoya las estructuras anexas ecinas (glándulas sudoríparas) y foliculares (cabello). La mayor parte de las proteínas fibrosas estructurales de la dermis están compuestas de colágena tipos I y III, y una red de microfibrilas elásticas también está entretrejida en todo el grosor dérmico. Los fibrocitos, unidades sintetizadoras de las proteínas estructurales, están en todas partes, y en la dermis también hay células cebadas y células dendríticas inmunitarias. Una exposición de la fina estructura de la dermis, las redes dérmicas vascular y neural, y las estructuras anexas, está fuera del propósito de este capítulo.



Figura 8-3. Con microscopía óptica convencional, los numerosos desmosomas de la capa espinosa aparecen como delicadas adhesiones ("espinas") entre los queratinocitos individuales.

## GENERALIDADES SOBRE ENFERMEDADES CUTÁNEAS

En el sentido más amplio y sencillo existen dos tipos de enfermedades de la piel: crecimientos y erupciones. Un quiste, malformación o neoplasia benigna o maligna implican un crecimiento cutáneo. Un exantema es, con raras excepciones, una enfermedad cutánea no neoplásica; de

manera más precisa se refiere como un padecimiento inflamatorio de la piel o una dermatitis. Los aspectos fisiopatológicos de la enorme cantidad de crecimientos y erupciones descritos exceden la perspectiva de este capítulo, por lo que los comentarios se centran en nueve prototipos de erupción.

### Tipos de lesiones cutáneas

Los médicos interesados en la piel aprendieron desde hace decenios que el diagnóstico acucioso y la clasificación de muchos patrones de dermatitis dependían de una nomenclatura estandarizada para la descripción y documentación de erupciones. Cuando se emplean junto con adjetivos bien escogidos, los términos utilizados para describir los prototipos de lesiones inflamatorias de la piel (denominadas lesiones primarias) permiten una descripción vívida de erupciones. Para ilustrar la importancia de la terminología, piénsese en que un médico trata de describir a un colega, por teléfono, la enfermedad de un paciente. Hablar de una erupción roja elevada puede, en algunos casos, describir verdaderamente la erupción, pero la imagen mental evocada podría corresponder a cualquiera de las docenas de enfermedades de la piel. La única manera de caracterizar con precisión una erupción es mediante el empleo de términos bien definidos.

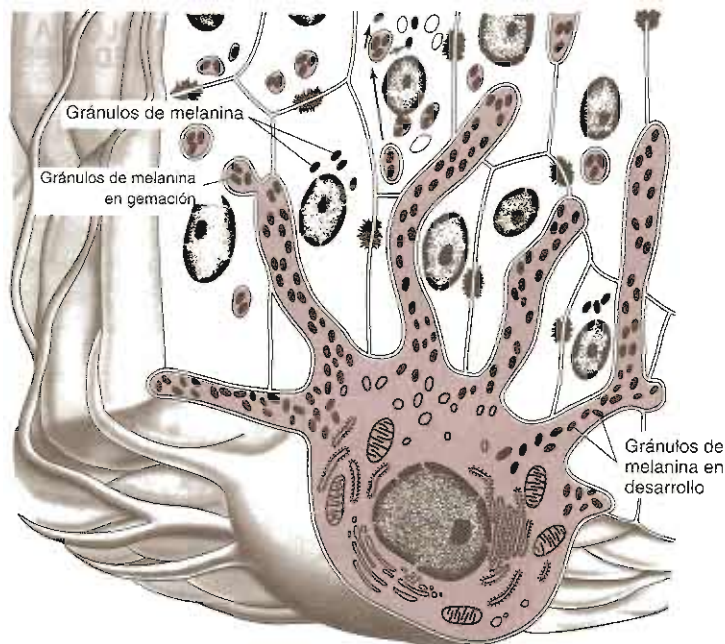


Figura 8-4. El melanocito humano despliega una morfología ramificada, y las dendritas de la célula conservan el contacto con 35 a 40 queratinocitos adyacentes en una estructura multicelular denominada unidad epidérmica de melanina. La función de la unidad es la dispersión eficiente, en una amplia superficie, del pigmento melanina empacado en organelos conocidos como melanosomas. (Reproducida con autorización de Jurqueira LO, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill 2003.)



Figura 8-5. La configuración ondulada de la unión dermoepidérmica consta de extensiones de epidermis dirigidas hacia abajo, conocidas como red de cresta, y de extensiones de la dermis dirigidas hacia arriba, conocidas como papilas dérmicas.

Los tipos más importantes de lesiones primarias incluyen las máculas y las manchas, pápulas y placas, vesículas y bulas, pústulas, y nódulos. Los términos mácula y manchas denotan áreas planas de cambio de color, sin un cambio discernible en la textura. Las máculas tienen un diámetro de 1 cm o menos, y las manchas miden más de 1 cm. Las pápulas y placas son lesiones de la piel elevadas y palpables en las cuales la extensión de la lesión excede al grosor de ésta. Una pápula es pequeña, con un diámetro de 1 cm o menos, en tanto que la placa excede este tamaño. Las vesículas y bulas son espacios llenos de líquido dentro de la piel. Las vesículas miden menos de 1 cm de diámetro, y las bulas exceden dicho tamaño. Una vesícula o bula con líquido purulento se conoce como pústula. Un nódulo es una lesión sólida y redondeada de la piel en la cual el diámetro y grosor son aproximadamente iguales.

### Tipos de enfermedades inflamatorias cutáneas

Diferentes procesos inflamatorios afectan las diversas estructuras de la piel y presentan patrones microscópicos

también diferentes. La experiencia ha demostrado que el análisis del patrón puede servir como un medio para el diagnóstico y clasificación. El análisis del patrón depende del reconocimiento preciso de la distribución de la inflamación en la piel, así como de las estructuras específicas afectadas por la reacción inflamatoria. Existen nueve patrones diferentes de dermatitis (cuadro 8-1, figura 8-7). En seguida se comentan con detalle ocho de estos patrones y algunas de las enfermedades que los producen.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son las dos funciones básicas de barrera de la piel?
2. ¿De qué forma es diferente la piel a la mucosa? ¿Por qué son importantes estos términos?
3. ¿Cuáles son las principales lesiones primarias? ¿Por qué son importantes estos términos?
4. ¿Cuáles son los principales patrones de las enfermedades cutáneas inflamatorias?
5. ¿Cuál es el valor de conocer el patrón microscópico de una lesión de la piel? ¿Qué información adicional se necesita para ser más útil?

## FISIOPATOLOGÍA DE ALGUNAS ENFERMEDADES CUTÁNEAS

### DERMATITIS PSORIASIFORME: PSORIASIS

#### Presentación clínica

La psoriasis es un padecimiento escamoso de la piel frecuente, crónico, persistente o recidivante. Las lesiones

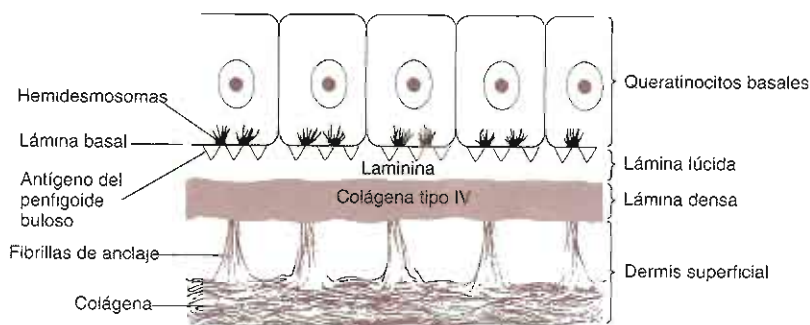


Figura 8-6. Diagrama de la zona de la membrana basal de la epidermis humana. (Reproducida con autorización de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]. *Dermatology*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Cuadro 8-1. Patrones de padecimientos cutáneos inflamatorios

Patrón	Descripción	Prototipos
Dermatitis perivascular	Infiltrado inflamatorio perivascular sin afección significativa de la epidermis	Urticaria (ronchas)
Dermatitis espongiótica	Infiltrado inflamatorio asociado con edema epidérmico intercelular (espongiosis)	Dermatitis alérgica por contacto (dermatitis por veneno de roble)
Dermatitis psoriasisiforme	Infiltrado inflamatorio vinculado con engrosamiento epidérmico debido a la elongación de las redes de crestas epidérmicas	Psoriasis
Dermatitis de interfase	Reacción inflamatoria citotóxica con cambios notables en la epidermis inferior caracterizada por vacuolización de los queratinocitos	Eritema multiforme Liquen plano
Dermatitis vesiculobulosa	Reacción inflamatoria vinculada con separación intraepidérmica o subepidérmica	Penfigoide buloso
Vasculitis	Reacción inflamatoria localizada en las paredes cutáneas	Vasculitis leucocitoclástica de los vasos
Foliculitis	Reacción inflamatoria dirigida contra las unidades foliculosebáceas	Acné, foliculitis
Dermatitis nodular	Reacción inflamatoria con un infiltrado dérmico nodular o difuso en ausencia de cambios epidérmicos significativos	Sarcoidosis cutánea
Paniculitis	Reacción inflamatoria que afecta la grasa subcutánea	Eritema nodoso

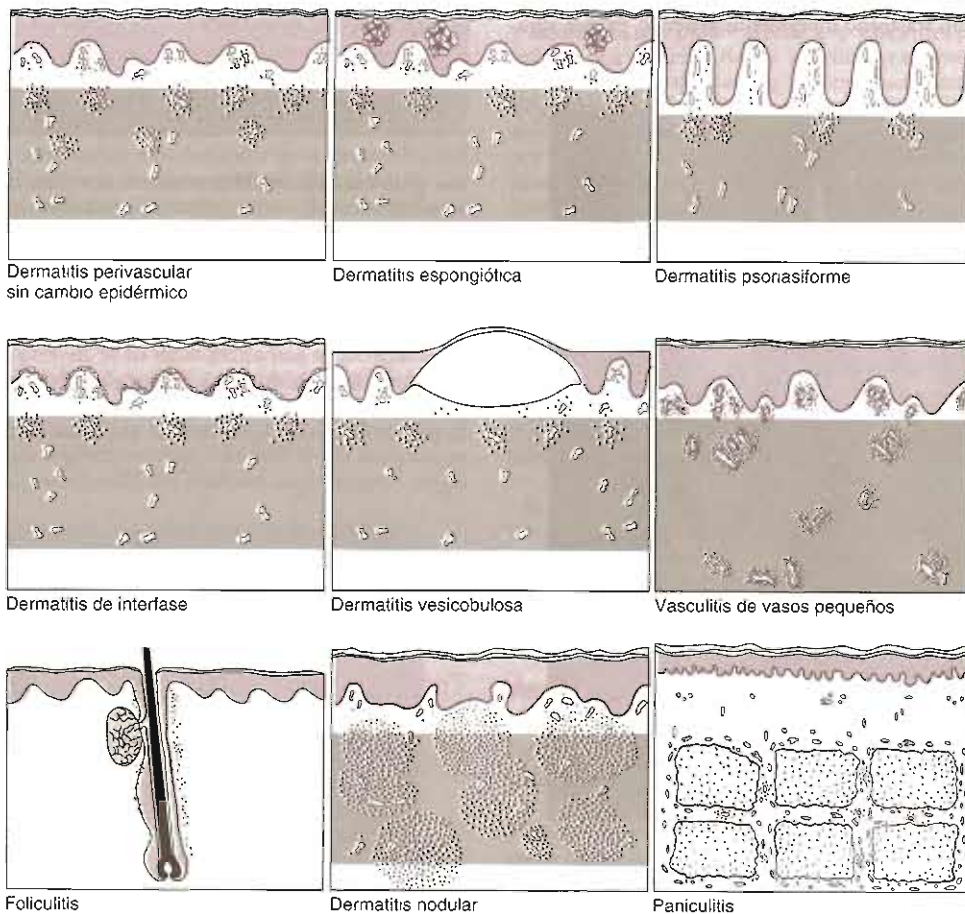


Figura 8-7. Nueve patrones de enfermedad inflamatoria cutánea. (Véase también cuadro 8-1.) (Modificada y reproducida con autorización de Asarman AB: *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases: A Method by Pattern Analysis*. Lea & Febiger, 1978.)

individuales se diferencian por su forma clásica: eritematosas de bordes netos y cubiertas por escamas plateadas (figura 8-8). La mayoría de los pacientes con psoriasis presentan una cantidad limitada de placas fijas, pero existen grandes variaciones en la presentación clínica.

### Epidemiología y etiología

La psoriasis afecta entre 1 y 2% de las personas de ambos sexos en la mayor parte de los grupos étnicos. La edad de inicio más frecuente está en el tercer decenio pero también se puede desarrollar pronto después del nacimiento, y se documentó un caso de psoriasis de nuevo inicio en una persona de la tercera edad.

Varias líneas de evidencia han establecido que los factores genéticos contribuyen al desarrollo de este trastorno. En los gemelos homocigotos existe una tasa alta de concordancia, así como incremento de la incidencia entre los parientes de personas afectadas. En pacientes con psoriasis se sobreexpresan los productos génicos de alelos específicos de clase I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Sin embargo, la enfermedad no es un trastorno meramente genético, ya que algu-



Figura 8-8. La clásica psoriasis en placa (psoriasis vulgar) consta de placas escamosas de bordes nítidos acentuadas sobre las caras extensoras de las extremidades. (Reproducida con autorización de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores]. *Dermatology*. Appleton & Lange, 1991, obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

### Cuadro 8-2. Factores que inducen o exacerban la psoriasis

#### Factores físicos

Traumatismo (llamado fenómeno de Koebner)

Abrasiones

Contusiones

Laceraciones

Quemaduras

Quemaduras por sol<sup>1</sup>

Picaduras

Incisiones quirúrgicas

Clima frío

#### Infecciones

Bronquitis viral

Faringitis estreptocócica

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

#### Medicamentos o medicación relacionada

Antipalúdicos

Litio

Bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos

Deprivación de corticosteroides

<sup>1</sup> La luz ultravioleta (UV) en dosis moderada inhibe la psoriasis y ha sido utilizada como una terapéutica efectiva por decenios. La luz UV sólo exacerba la psoriasis cuando se recibe en dosis tóxica (quemadura solar).

nas personas susceptibles nunca desarrollan las lesiones características. En otras personas predisuestas, diversos factores ambientales, incluso infección y lesión física, pueden desencadenar el desarrollo de la psoriasis (cuadro 8-2).

### Histopatología y patogénesis

La psoriasis es la variante prototípica de la dermatitis psoriasiforme, un patrón de enfermedad inflamatoria de la piel en la cual la epidermis se engrosa como resulta-



Figura 8-9. Características histopatológicas con poco aumento de la psoriasis. Las redes de crestas están notable y homogéneamente elongadas, y la capa córnea suprayacente contiene células con núcleos retenidos (paraqueratosis), patrón que refleja el incremento del recambio epidérmico.

do de la elongación de la red de crestas (figuras 8-7 y 8-9). En las lesiones psoriásicas, el engrosamiento epidérmico refleja la epidermopoyesis excesiva (proliferación epidérmica). El incremento en la epidermopoyesis se refleja en el acortamiento de la duración del ciclo del queratinocito y en la duplicación de la población de células en proliferación. Debido a estas modificaciones, la piel de la lesión contiene hasta 30 veces más queratinocitos por unidad de área que la piel normal. La evidencia de esto también se manifiesta microscópicamente como numerosas imágenes mitóticas intraepidérmicas.

Durante la maduración normal del queratinocito, los núcleos de éste se eliminan conforme las células ingresan a la capa cornea y se condensan para formar una envoltura semipermeable. En la psoriasis, la interrupción del ciclo celular da lugar a la acumulación de las células que conservan el núcleo en la capa cornea, patrón conocido como paraqueratosis. A medida que las células paraqueratósicas se acumulan, los neutrófilos migran a la capa cornea. Histopatológicamente, la escama plateada de las placas psoriásicas consta de una gruesa capa de queratinocitos paraqueratósicos con abundantes neutrófilos intercalados. En ocasiones es tan grande la cantidad de neutrófilos en el estrato córneo, que la lesión adopta una apariencia pustulosa.

La psoriasis también induce la hiperproliferación de la célula endotelial, lo que provoca una dilatación pronunciada, tortuosidad e incremento de la permeabilidad en los capilares de la dermis superficial (figura 8-10). Las alteraciones vasculares contribuyen al eritema brillante que se observa clínicamente. Los cambios capilares son más pronunciados en los márgenes activos de las placas psoriásicas.

Después de años de estudio, se ha comprobado una gran cantidad de anomalías inmunitarias en la piel psoriásica, pero no se ha establecido una secuencia de los eventos que conducen a la hiperproliferación epidérmica. La relación entre psoriasis y moléculas de clase I del MHC involucran a los linfocitos CD8, debido a que el complejo de la proteína clase I del MHC y el antígeno se establece como ligando del receptor de linfocito T de las

células CD8. También se ha informado la sobreexpresión de una gran cantidad de citocinas. La sobreexpresión de la interleucina 2 (IL-2) es una aberración común, si no es que básica, que se refleja en la observación de que el tratamiento sistémico con IL-2 para la neoplasia metastásica puede precipitar exacerbaciones graves de la psoriasis en personas predispuestas.

### Manifestaciones clínicas

Las características principales de las placas de la psoriasis incluyen bordes nítidos, eritema brillante y escamas no confluentes blanquecinas o plateadas. Las lesiones pueden presentarse en cualquier sitio, pero con frecuencia afectan cuero cabelludo, superficies extensoras de extremidades y superficies flexoras. Por lo general, la psoriasis afecta el lecho y la matriz ungueales, lo que causa uñas agujeradas o notablemente engrosadas. Las mucosas no se afectan.

La única manifestación extracutánea de la psoriasis es la artritis psoriásica, una artritis oligoarticular deformante y asimétrica que puede afectar articulaciones pequeñas o grandes. La afección de las articulaciones interfalángicas distales de dedos de manos y pies es característica. La artritis psoriásica se clasifica como una de las espondiloartropatías seronegativas, diferenciable de la artritis reumatoide por falta de autoanticuerpos circulantes (denominados factores reumatoides) o de complejos inmunitarios circulantes y por la asociación con alelos de la clase I del MHC específicos, que incluyen el HLA-B27.

Existen muchas variantes de la psoriasis, todas histológicamente similares, pero que difieren en gran medida en su distribución clínica (cuadro 8-3).



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los datos que apoyan la participación genética en el desarrollo de la psoriasis? ¿Hay factores ambientales?
- ¿Cuáles son los tipos celulares que proliferan en la psoriasis?
- ¿Qué defectos inmunitarios se han identificado en la psoriasis?



Figura 8-10. En una placa psoriásica, a gran aumento, se evidencian los capilares dilatados en una parte edematosa de la dermis superficial.

### DERMATITIS DE INTERFASE: LIQUEN PLANO

#### Presentación clínica

El liquen plano es una erupción pruriginosa morfológicamente distintiva que por lo general muestra numerosas pápulas pequeñas. Las lesiones individuales tienen bordes angulados, punta plana y coloración violácea;

Cuadro 8-3. Variantes de la psoriasis

Variante	Hallazgos y distribución cutáneos	Otras características
Psoriasis en placa (psoriasis vulgar)	Grandes placas estacionarias con escamas abundantes, por lo general afectan cuero cabelludo y superficies extensoras de las extremidades	
Psoriasis en gotas	Pápulas escamosas o placas pequeñas, por lo general entre 0.5 y 1.5 cm de diámetro, esparcidas en el tronco y porción proximal de las extremidades	Las lesiones frecuentemente se inducen o exacerban en la faringitis estreptocócica
Psoriasis eritrodérmica	Placas eritematosas generalizadas, poco escamosas, que afectan cara, tronco y extremidades	
Psoriasis pustular generalizada	Erupción generalizada de pústulas estériles que afecta la piel eritematosa de tronco y extremidades, no son frecuentes en la cara	Se asocia con fiebre; puede presentarse en el embarazo
Psoriasis pustular localizada	Placas eritematosas escamosas, tachonadas con pústulas, que afectan palmas, plantas y uñas	
Psoriasis invertida	Placas eritematosas, poco escamosas, que afectan las regiones axilar e inguinal pero no las regiones generalmente afectadas en la enfermedad tipo placa	

atributos que forman la base de su descripción aliterativa como pápulas poligonales pruriginosas y color púrpura (figura 8-11). Las pápulas individuales del liquen plano algunas veces confluyen para formar placas mayores. Estrías de color blanquecino apenas notables a simple vista en las superficies de las lesiones se presentan como estrías de Wickham.

### Epidemiología y etiología

El liquen plano por lo general se desarrolla en la edad adulta y afecta a las mujeres con frecuencia ligeramente mayor que a los varones. Aunque en muchos pacientes no se comprenden bien los factores que desencadenan el liquen plano, sí está claro que la erupción es una reacción inmunitaria mediada por células que directa o indirectamente lesiona los queratinocitos basales de la epidermis. Las observaciones que sugieren un mecanismo mediado por células incluyen la presentación de erupciones similares al liquen plano como una manifes-

tación de la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de médula ósea, así como el desarrollo de erupciones tipo liquen plano en los ratones después de la inyección de linfocitos T autorreactivos sensibilizados. Aunque la mayor parte de los liquenes planos es idiopática, los fármacos son una causa establecida de liquen plano o de reacciones similares a éste. La terapéutica con oro y los antipalúdicos son las medicaciones más relacionadas con el desarrollo de erupciones liquenoides, pero se ha acumulado una larga lista de otros agentes (cuadro 8-4).

Cuadro 8-4. Medicamentos que causan reacciones liquenoides (similares al liquen plano)

<b>Terapéutica con oro</b>
<b>Antipalúdicos</b>
Quinacrina
Quinidina
Quinina
Cloroquina
<b>Penicilamina</b>
<b>Diuréticos tiazídicos</b>
<b>β Bloqueadores</b>
<b>Antibióticos</b>
Tetraciclina
Estreptomina
Dapsona
Isoniazida
<b>Anticonvulsivos</b>
Carbamazepina
Fenitoína
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>



Figura 8-11. Las pápulas poligonales aplanadas y pruríticas del liquen plano están presentes en una localización frecuente, la superficie flexora de la muñeca.

Histopatología

El liquen plano es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por lesiones cutáneas que consisten en pápulas poligonales aplanadas y pruríticas. En la erupción aguda, las lesiones se presentan como pápulas poligonales aplanadas y pruríticas. En la erupción crónica, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro. En la erupción crónica, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro. En la erupción crónica, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro.

En las lesiones agudas, las lesiones se presentan como pápulas poligonales aplanadas y pruríticas. En las lesiones crónicas, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro. En las lesiones crónicas, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro. En las lesiones crónicas, las lesiones se presentan como placas o parches de color púrpura o rojo oscuro.

Figura 8-12. Con un medicamento Se debe que desde constructo ady...

## Histopatología y patogénesis

El liquen plano es una variante de la dermatitis de interfase liquenoide. Consiste en un patrón de enfermedad inflamatoria de la piel en el cual un infiltrado denso de linfocitos ocupa la dermis papilar y la dermis superficial inmediatamente subyacente a la epidermis, asociado con la vacuolización de la epidermis inferior (figura 8-12). El infiltrado dérmico papilar está compuesto en su mayor parte, si no es que en su totalidad, de linfocitos T. En la epidermis también se encuentran algunos de los linfocitos T, adyacentes a los queratinocitos lesionados vacuolizados. En la epidermis y en el infiltrado también se pueden identificar densos glóbulos eosinófilos (rosa), conocidos como cuerpos coloides (figura 8-13), que representan queratinocitos anucleados y condensados que han sucumbido a la reacción inflamatoria. Aunque los queratinocitos reciben el ataque linfocitario, los melanocitos pueden ser destruidos en la reacción como espectadores inocentes de manera casual. El pigmento de la melanina se libera conforme los melanocitos se lesionan, y este pigmento lo fagocitan los macrófagos dérmicos conocidos como melanófagos.

En las lesiones incipientes del liquen plano predominan los linfocitos T cooperadores CD4, y algunos de estos se han encontrado en la proximidad de los macrófagos y de las células de Langerhans (capítulo 3). Por el contrario, en las lesiones maduras los linfocitos T citotóxicos CD8 constituyen la mayor parte del infiltrado. Se estima que este cambio en la composición del linfocito T infiltrante refleja los aspectos aferentes y eferentes del desarrollo de la lesión. En la fase aferente, los antígenos causales se procesan y presentan a los linfocitos T cooperadores, quizá en el contexto de determinantes HLA específicos. En seguida, los linfocitos CD4 estimulados elaboran citocinas específicas que dan origen al reclutamiento de linfocitos citotóxicos. Se estima que después la citotoxicidad mediada por células y citocinas, tales como interferón  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF) contribuyen a la vacuolización y a la necrosis de los queratinocitos como un evento secundario.



Figura 8-12. Características histopatológicas del liquen plano a poco aumento. Se observa un infiltrado de linfocitos a manera de banda que desciende sobre la unión dermoepidérmica, y algunos queratinocitos adyacentes al infiltrado demuestran vacuolización citoplásmica.



Figura 8-13. Los queratinocitos necróticos (denominados cuerpos coloides) en una lesión de liquen plano aparecen como glóbulos redondeados (flecha) a lo largo de la unión dermoepidérmica. Las células necróticas también se presentan en la parte superior de la dermis.

La apariencia clínica del liquen plano refleja algunas alteraciones sincrónicas en la piel. El denso arreglo de los linfocitos en la dermis superficial da lugar a la apariencia elevada y aplanada de cada pápula o placa. La reacción inflamatoria crónica acentúa la capa córnea (hiperqueratosis) de la epidermis, lo cual contribuye a la coloración blanquecina que se percibe como estría de Wickham. Aunque la gran cantidad de melanófagos que se acumula en la dermis papilar retiene un pigmento café negruzco, el que las células pigmentadas estén embebidas en una matriz coloide como la piel permite una extensa dispersión de la luz, efecto conocido como fenómeno de Tyndall. Por tanto, el ojo humano interpreta una lesión de liquen plano como de color moreno o violáceo, a pesar de que el pigmento que sirve de base para la coloración es la melanina.

## Manifestaciones clínicas

El liquen plano afecta la piel y las mucosas. Las pápulas por lo general se distribuyen de manera bilateral y simétrica. Los sitios más afectados incluyen superficies flexoras de las extremidades, piel genital y mucosas. Rara vez, el liquen plano puede implicar a la mucosa de órganos internos, como el esófago. Las lesiones cutáneas prácticamente nunca se presentan en palmas, plantas o cara.



En general, las variantes del liquen plano se pueden agrupar en tres categorías.

#### A. Pápulas de liquen plano acomodadas en una configuración poco común

En estas variantes las típicas pápulas individuales del liquen plano se agrupan en un patrón grande distintivo. En el liquen plano anular las pequeñas pápulas liquenoides se acomodan a manera de anillo. También se han observado los patrones lineal y zosteriforme del liquen plano. Cuando el liquen plano se presenta en una configuración inusual, tiene propensión a ser subdiagnosticado o mal diagnosticado.

#### B. Pápulas de liquen plano agrupadas en sitios distintivos

Aunque en la mayor parte de los casos el liquen plano se presenta diseminado, a veces las pápulas quedan restringidas a un sitio específico del cuerpo, como la boca (liquen plano bucal) o los genitales. Casi 25% de quienes lo padecen presenta la enfermedad limitada a las mucosas.

#### C. Pápulas de liquen plano con apariencia clínica poco común

En algunos casos del liquen plano se dificulta el reconocimiento clínico debido a que la apariencia de las lesiones individuales es atípica. Es posible observar lesiones erosivas, vesiculobulosas, atróficas e hipertróficas. En el liquen plano erosivo, la reacción de interfase dirigida contra la epidermis es tan profunda que ésta se necrosa y aparece la úlcera. La entidad estrechamente relacionada, el liquen plano vesiculobuloso, también se caracteriza por una intensa reacción de interfase que causa la necrosis de la zona de unión epidérmica en un gran frente. Como resultado de la necrosis de la capa basal, la epidermis se desprende de la adhesión dérmica y se desarrolla una ampolla. En el liquen plano atrófico, la velocidad de destrucción de los queratinocitos como consecuencia de la reacción de interfase liquenoide excede la velocidad de la regeneración epidérmica, y el resultado es un adelgazamiento de la epidermis. En cambio, en el liquen plano hipertrófico, la velocidad de regeneración epidérmica desencadenada por la reacción de interfase excede la velocidad de destrucción y se desarrollan lesiones gruesas, verrugosas e hiperqueratósicas. Con excepción de los focos de ulceración presentes en el liquen plano erosivo, el resto de estas variantes son histopatológicamente similares.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las células de la piel lesionadas por las reacciones inmunitarias mediadas por célula en el liquen plano?
- ¿Qué fármacos causan con mayor frecuencia las erupciones del liquen plano?

- ¿Cuáles son las alteraciones sincrónicas en la piel que se reflejan en la apariencia clínica del liquen plano?

## DERMATITIS DE INTERFASE: ERITEMA MULTIFORME

### Presentación clínica

El eritema multiforme es una erupción cutánea aguda que presenta amplia variedad de cuadros clínicos de severidad variable. A menudo la erupción es breve y autolimitada, pero los ataques repetidos o generalizados pueden incapacitar e incluso poner en peligro la vida. Como su nombre lo indica, es posible observar variaciones en la morfología de la lesión, pero la mayoría de los pacientes presenta un patrón monomorfo en un brote determinado. La lesión prototípica consiste en una mácula roja o una pápula delgada que se expanden de manera centrifuga y desarrollan un centro escamoso o necrótico para crear un patrón en diana (figura 8-14).

### Epidemiología y etiología

El eritema multiforme es una enfermedad de la piel poco frecuente, pero distintiva, que afecta a varones y mujeres casi por igual. La mayor incidencia tiene lugar entre los 20 y 49 años de edad, y el inicio durante la lactancia e infancia temprana es raro. Igual que el liquen plano, el eritema multiforme representa una reacción inmunitaria mediada por célula que termina en necrosis de los queratinocitos epidérmicos. La infección viral por el herpes simple y las reacciones a los medicamentos se han establecido como las causas más frecuentes del eritema multiforme. Otros casos son idiopáticos.

### Histopatología y patogénesis

El eritema multiforme es una variante prototípica de la dermatitis vacuolar de interfase. A diferencia del liquen plano, que se presenta de manera típica, con infiltrado liquenoide oscuro, denso, dentro de la dermis superficial, en el eritema multiforme el infiltrado inflamatorio es escaso. Por tanto, los queratinocitos vacuolados ampliamente distribuidos en la capa basal epidérmica son visibles en el escaso infiltrado y los queratinocitos lesionados sirven de base para el nombre de este patrón de enfermedad inflamatoria de la piel.

El infiltrado dérmico en el eritema multiforme está compuesto por una mezcla de linfocitos T CD4 y CD8. Los linfocitos T CD8 citotóxicos también se localizan dentro de la epidermis, en las proximidades de los queratinocitos vacuolados y necróticos. Los queratinocitos muertos en el curso de la reacción inflamatoria se tornan nucleares y al microscopio se observan como cuerpos eosinófilos redondos y densos similares a los cuerpos coloides del liquen plano (figura 8-15).

**Figura 8-14.** La lesión en diana, patrón característico que se observa en el eritema multiforme, consiste en una pápula o placa con una zona central de necrosis epidérmica rodeada por un halo eritematoso. (Reproducida con autorización de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)



Aunque el liquen plano y el eritema multiforme son diferentes clínica, microscópica y etiológicamente, al parecer ambos comparten una vía patogénica común en la cual agentes inductores específicos reclutan linfocitos efectores en la epidermis y dermis papilar. Después de este reclutamiento, los queratinocitos se lesionan y mueren por la combinación de influencias negativas de la citotoxicidad, citocinas, interferón y el TNE.

Muchos casos del denominado eritema multiforme menor se desencadenan por la infección viral del herpes simple. Desde hace tiempo, y con base en la documentación de lesiones previas por herpes simple en pacientes con eritema multiforme, se ha sospechado de una relación entre el eritema multiforme y la infección herpética. La relación se reforzó después de que la terapéutica farmacológica del herpes, con aciclovir por vía oral, demostró suprimir el desarrollo de las lesiones del eritema multiforme en algunas personas. Los estudios moleculares apoyan la interrelación al confirmar la presencia del DNA del virus del herpes simple en la piel proveniente de las lesiones del eritema multiforme. El DNA del herpesvirus también se puede demostrar en los linfocitos de la sangre periférica y dentro de la piel lesionada después de la resolución, pero no en la piel sin lesiones. Estos hallazgos sugieren que el DNA viral se disemina a partir de la infección primaria en la sangre periférica y se llega a integrar a la piel en sitios blanco específicos. Los fragmentos genómicos herpéticos contribuyen, entonces, al desarrollo de una respuesta citotóxica efectora en la piel.

La apariencia clínica en forma de diana de muchas lesiones del eritema multiforme refleja las diferencias locales en la intensidad de la reacción inflamatoria y en los efectos deletéreos de ésta. En el halo eritematoso más externo en la periferia de una lesión por eritema multiforme sólo aparecen inflamación dispersa, ligero edema y tenue vacuolización de la epidermis; a diferencia del

‘‘ojo de buey’’ escamoso, el cual con frecuencia demuestra vacuolización epidérmica notable, con una porción de necrosis epidérmica casi completa.



**Figura 8-15.** Características histopatológicas del eritema multiforme, un tipo de dermatitis de interfase vacuolar. Se observa un infiltrado moderado de linfocitos en la vecindad de la unión dermoepidérmica en donde abundan los queratinocitos vacuolados y necróticos.

## Manifestaciones clínicas

El eritema multiforme por lo general se limita a la piel y a las mucosas. Las lesiones se desarrollan con rapidez en brotes y al inicio se distribuyen en las superficies acrales, aunque es común la diseminación proximal hacia tronco y cara. Las erosiones y úlceras de la mucosa se observan en casi 25% de los casos, y la mucositis puede ser la única característica de presentación de la enfermedad. Aunque el eritema multiforme es un trastorno epitelial, también se pueden presentar síntomas constitucionales inespecíficos como el malestar.

Aunque la diversidad de este eritema se presenta como una continuidad, se acostumbra clasificar a un paciente determinado como que presenta una enfermedad menor o mayor. El trastorno se menciona como eritema multiforme menor cuando existen lesiones dispersas confinadas a la piel o cuando las lesiones se acompañan de afección mucosa circunscrita. Un diagnóstico de eritema multiforme mayor se basa en la presencia de una afección notable en al menos 2 o 3 sitios mucosos, ya sea boca, anogenitales o conjuntiva. Muchos casos de eritema multiforme mayor también presentan afección cutánea grave intensamente diseminada. Este eritema multiforme incluye el síndrome de Stevens-Johnson, término que connota la afección mucosa intensa con o sin lesiones cutáneas, así como la necrólisis epidérmica tóxica. En esta última, que con frecuencia representa una reacción idiosincrásica a un medicamento, vastas regiones de la piel y de la mucosa son objeto de necrosis extensa con vesiculación secundaria (figura 8-16). Desde el punto de vista histopatológico, este trastorno es similar a una quemadura intensa en que la integridad de



Figura 8-16. La necrólisis epidérmica tóxica es una variante del eritema multiforme que por lo general representa una reacción adversa a un medicamento. El eritema maculopapular generalizado del tronco y extremidades va seguido por descamación extensa, como se ilustra en la espalda del paciente, debida a necrosis epidérmica. Los pacientes con frecuencia ingresan a una unidad de quemados para la atención aguda. (Reproducida con autorización de Orkin M, Maibach HI, Dahl MV [editores] *Dermatology*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

la piel del paciente se pierde por completo, incrementando el riesgo de secuelas infecciosas y metabólicas.



## AUTOEVALUACIÓN

12. ¿Cuál es la lesión prototípica del eritema multiforme?
13. ¿Cuáles son las similitudes y diferencias entre el eritema multiforme y el líquen plano?
14. Mencionar algunas complicaciones de la necrólisis epidérmica tóxica.

## DERMATITIS VESICULOBULOSA: PENFIGOIDE BULOSO

### Presentación clínica

El penfigoide buloso es una enfermedad ampollosa en la cual dentro de la piel inflamada y eritematosa se desarrollan espacios tensos llenos de líquido; las ampulas se desarrollan debido al desprendimiento de la epidermis de la dermis (vesiculación subepidérmica) como resultado de una reacción inflamatoria específica dirigida contra proteínas estructurales. El término "penfigoide" refleja la similitud clínica entre el penfigoide buloso y el pénfigo buloso, otra variante de enfermedad ampulosa de la piel caracterizada por vesiculación intraepidérmica en vez de subepidérmica. La importancia de la diferenciación entre el penfigoide buloso y el pénfigo buloso radica en que el primero tiene un pronóstico más favorable.

### Epidemiología y etiología

El penfigoide buloso es un trastorno presente en personas de edad avanzada; existen muy pocos informes en niños y adultos jóvenes, y la mayor parte de los pacientes están por arriba de los 60 años de edad. No existe predilección por sexo.

Desde hace años se sabe que en el penfigoide buloso las inmunoglobulinas y el complemento se depositan a lo largo de la unión dermoepidérmica. Los anticuerpos depositados poseen especificidad para los antígenos en la zona de la membrana basal y, por tanto, el penfigoide buloso representa una variante de enfermedad autoinmunitaria de la piel. No se han identificado los factores específicos que inducen la producción del autoanticuerpo.

### Histopatología y patogénesis

Vistas al microscopio, las biopsias provenientes de las lesiones plenamente desarrolladas del penfigoide buloso demuestran una hendidura subepidérmica que contiene linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y material eosinófilo (rosa) que representa las macromoléculas extravasadas como la fibrina (figura 8-17). En la dermis por debajo de la hendidura también es evidente un infiltrado inflama-



**Figura 8-17.** Características histopatológicas del penfigoide buloso. Se observa una hendidura subepidérmica que contiene abundantes eosinófilos y linfocitos, y un infiltrado similar se presenta en la dermis superficial. Ultraestructuralmente, la separación tiene lugar dentro de la lámina lúcida de la zona de la membrana basal, a nivel del antígeno del penfigoide buloso (véase figura 8-6).

torio de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos. Estos hallazgos son consecuencia de una reacción inflamatoria centrada en la zona de la membrana basal.

Con el microscopio de inmunofluorescencia directa se pueden obtener datos sobre esta reacción, en la cual tanto con la piel de la lesión se incuban anticuerpos anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM y anticomplemento marcados con un fluoróforo. Mediante un microscopio de luz ultravioleta para la localización del fluoróforo, se observan anticuerpos marcados específicos para IgG y el componente C3 del complemento localizados en una distribución lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica (figura 8-18). En pacientes con penfigoide buloso también se puede identificar la IgG circulante que se enlaza a la zona de la membrana basal de la epidermis humana. Se ha demostrado que estos anticuerpos fijan el complemento; y su patogenicidad se ha confirmado mediante la inyección a animales de laboratorio en los cuales dichos anticuerpos se enlazan en la zona de unión e inducen la formación de ampollas.

La caracterización del antígeno enlazado a estos anticuerpos ha producido una proteína de 230 kDa en el interior de la lámina lúcida. La proteína, conocida como "antígeno del penfigoide buloso", se ha localizado en el complejo hemidesmosómico de la célula epidérmica basal (figura 8-6). Aún no se establecen las participaciones estructural y funcional exactas de dicha proteína.

Con base en estos hallazgos se considera que la formación de la ampolla inicia con el enlace de la IgG al antígeno del penfigoide buloso, con la subsiguiente activación de la cascada clásica del complemento (capítulo 2). Los fragmentos del complemento inducen la desgranulación de la célula cebada y la atracción de neutrófilos. Es probable que la presencia de eosinófilos en el infiltrado del penfigoide buloso refleje la desgranulación de la célula cebada, ya que los gránulos de ésta contienen factores quimioatrayentes del eosinófilo. Durante la reacción, los granulocitos y células cebadas liberan numerosas enzimas, y se cree que la digestión enzimática es



**Figura 8-18.** Hallazgos mediante inmunofluorescencia directa en la lesión cutánea proveniente de un paciente con penfigoide buloso. Al observar con un microscopio de luz ultravioleta los cortes teñidos con fluorocromo, se demuestra una banda lineal brillante, que indica depósito de IgG a lo largo de la unión dermoepidérmica (Reproducida con autorización de Jordon RE [editor]; *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill companies, Inc.)

el mecanismo primario detrás de la separación de la epidermis de la dermis. También existe la posibilidad de que el antígeno del penfigoide buloso tenga una función estructural fundamental, la cual se compromete con la unión del autoanticuerpo, y esto origina la separación.

### Manifestaciones clínicas

Los pacientes con penfigoide buloso presentan ampollas grandes y tensas en una base eritematosa (figura 8-19). Las lesiones se distribuyen con más frecuencia en las extremidades y en la parte inferior del tronco, pero las ampollas se pueden desarrollar en cualquier sitio. La mayoría de los enfermos tiene prurito considerable junto con las ampollas, tal vez desencadenado por los diversos eosinófilos en el infiltrado dérmico. En hasta 33% de las personas se desarrollan lesiones de las mucosas por lo general inocuas, a diferencia de las variantes del eritema multiforme.



**Figura 8-19.** Las bulas grandes y tensas sobre una base eritematosa se distribuyen en la parte inferior del tronco y porciones proximales de las extremidades en este anciano con penfigoide buloso. (Reproducida con autorización de Jordon RE [editor]; *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Algunos pacientes con penfigoide buloso presentan prurito y placas eritematosas sin ampollas durante un período largo, pero al final las ampollas se desarrollan en la mayoría de los pacientes. Este patrón se conoce como penfigoide buloso preeruptivo o urticariano. Los exámenes de inmunofluorescencia e histopatológicos de las biopsias provenientes de estos pacientes demuestran los depósitos de autoanticuerpos y del complemento en la unión, junto con un infiltrado abundante en eosinófilos, de donde se deduce que la reacción inflamatoria es idéntica a la del penfigoide buloso convencional. Aún se desconoce la explicación para este retardo en la aparición de ampollas en estos pacientes.

El penfigoide buloso es una enfermedad exclusiva de la piel y las mucosas, y nunca se ha documentado la afección sistémica. Algunos pacientes con penfigoide buloso han desarrollado lesiones de la piel al mismo tiempo que un diagnóstico de neoplasia, pero estudios cuidadosos con testigos pareados en edades no han demostrado incremento en la incidencia de penfigoide buloso en pacientes con cáncer.



### AUTOEVALUACIÓN

15. ¿Cuáles son las diferencias entre el penfigo buloso y el penfigoide buloso, por qué es importante tal diferenciación?
16. ¿Cuál es el mecanismo por el cuál el enlace de la IgG al antígeno del penfigoide buloso produce ampollas en las lesiones de éste?

17. ¿Existe alguna relación entre el penfigoide buloso y el cáncer?

## VASCULITIS: VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

### Presentación clínica

La vasculitis leucocitoclástica es un trastorno inflamatorio que afecta los pequeños vasos sanguíneos de la piel y que por lo general se presenta como una erupción de pápulas rojizas o violáceas, patrón conocido como *purpura palpable* (figura 8-20). Las lesiones se desarrollan en brotes y las pápulas individuales persisten por unos cuantos días o semanas duran menos de un mes. Aunque cada lesión individual tiene carácter transitorio, la erupción puede durar desde semanas hasta meses, y en casos excepcionales los brotes se pueden desarrollar en un período de años.

### Epidemiología y etiología

La vasculitis leucocitoclástica se puede desarrollar a cualquier edad, y la incidencia es igual en ambos sexos. Los desencadenantes más frecuentes incluyen infecciones y medicamentos. Las infecciones bacteriana, micobacteriana y viral pueden causar brotes, pero los brotes más frecuentes son erupciones postestreptocócicas y postafilocócicas.

Una gran variedad de fármacos se ha establecido como desencadenante de la vasculitis leucocitoclástica.



Figura 8-20. En la vasculitis leucocitoclástica las pápulas purpúricas están esparcidas sobre la extremidad inferior. (Reproducida con autorización de Jordan RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies Inc.)

entre los cuales se incluyen antibióticos, diuréticos de las asas y antiinflamatorios no esteroideos. Entre los antibióticos, los derivados de la penicilina son, en gran medida, los principales causantes.

### Histopatología y patogénesis

El nombre de este trastorno incluye sus principales atributos microscópicos: una reacción inflamatoria que afecta los vasos sanguíneos relacionada con la acumulación

de detritos nucleares (leucocitoclásticos) necróticos. Las etapas cruciales que contribuyen a este patrón morfológico incluyen la acumulación de moléculas inductoras del endotelio vascular, la subsiguiente estimulación de la cascada del complemento con la elaboración de quimioatrayentes, y el ingreso de neutrófilos con liberación de enzimas oxidativas para terminar en la destrucción celular y la fragmentación nuclear.

Las moléculas desencadenantes de la vasculitis leucocitoclástica son complejos inmunitarios constituidos por anticuerpos enlazados a antígenos exógenos por lo general provenientes de proteínas microbianas o medicamentos. Los complejos inmunitarios circulantes se han documentado mediante análisis de laboratorio del suero proveniente de pacientes con vasculitis leucocitoclástica activa; también se puede deducir con base en el hallazgo de concentraciones menores del complemento sérico durante las exacerbaciones. Se desconocen los factores exactos que originan el depósito preferente de los complejos inmunitarios en los pequeños vasos cutáneos (vénulas), pero es probable que contribuya la gran permeabilidad relativa de las vénulas frente a una velocidad de flujo relativamente menor. Los complejos depositados en las paredes de los vasos se pueden detectar mediante pruebas de inmunofluorescencia directa (figura 8-21).

Después de que los complejos inmunitarios quedan atrapados en el tejido, activan la cascada del complemento, y tiene lugar la producción localizada de fragmentos quimiotácticos (como el C5a) y de moléculas vasoactivas (capítulo 3). Los quimioatrayentes reclutan a los neutrófilos del lumen vascular hacia el interior de las paredes vasculares, y en éstas la liberación de las enzimas del neutrófilo destruye los complejos inmunitarios, neutrófilos y vasos. Microscópicamente, esta etapa se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos, polvo nuclear neutrófilo y proteína (fibrina) en la pared vascular; patrón que históricamente se ha denominado "necrosis fibrinoide" (figura 8-22). Durante la reacción inflamatoria se compromete progresivamente la integridad del conducto. Conforme se amplían los intersticios celulares, a través de la pared vascular exudan eritrocitos y fibrina y ambos ingresan a la dermis circundante.

Las lesiones de la vasculitis leucocitoclástica son papulares debido a que la piel lesionada se altera por una intensa reacción inflamatoria vasocéntrica que contiene abundantes neutrófilos. La calidad eritematosa o purpúrea de la vasculitis leucocitoclástica puede atribuirse a los numerosos eritrocitos extravasados que se acumulan en la dermis de las lesiones completamente desarrolladas. En pacientes con vasculitis leucocitoclástica recidivante o persistente, los detritos de los eritrocitos extravasados se metabolizan a hemosiderina, y ésta se acumula dentro de los macrófagos (siderófagos) en la dermis profunda. La hemosiderina dérmica puede contribuir a la apariencia clínica escamosa y violácea, clínicamente similar pero histopatológicamente diferente a los cambios pigmentarios que se presentan en el liquen plano. Una vez resuelta la erupción, la hiperpigmentación desaparece con lentitud en un periodo de semanas a meses.



Figura 8-21. La microscopia de inmunofluorescencia directa localiza el componente C3 del complemento en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos. Los fragmentos del complemento se presentan después de la activación de la cascada del complemento mediante complejos inmunitarios. El depósito de la inmunoglobulina en las paredes del vaso se puede detectar con el mismo método. (Reproducida con autorización de Jordon RE [editor]: *Immunologic Diseases of the Skin*. Originalmente publicada por Appieton & Lange, Derechos reservados 1991 por The McGraw-Hill Companies Inc.)

### Manifestaciones clínicas

Las lesiones de la vasculitis leucocitoclástica se pueden desarrollar en cualquier sitio, pero por lo general se distribuyen en las extremidades inferiores o en las partes pendientes. Si bien las lesiones purpúricas son el patrón clínico más frecuente, pueden desarrollarse diversos patrones morfológicos adicionales, entre los cuales se incluyen vesiculopústulas, pápulas necróticas y úlceras. Estos patrones a menudo reflejan los cambios isquémicos superpuestos a la pápula vasculítica primaria. Las vesiculopústulas se desarrollan después de que la necrosis isquémica de la epidermis causa separación subepidérmica, o después de la acumulación dérmica masiva de neutrófilos secundaria a la deposición del complejo inmunitario. Las pápulas necróticas, escaras y úlceras son lesiones en etapa terminal que se desarrollan después de la necrosis completa de la epidermis y de la dermis superficial. Estas lesiones representan fundamentalmente infartos vasculíticos.

La vasculitis leucocitoclástica no sólo es una dermatitis, sino que con frecuencia forma parte de una vasculitis sistémica que afecta los vasos pequeños. En estos casos, la erupción vascular se acompaña con artralgias, mialgias y malestar. Las artralgias y mialgias quizá se puedan atribuir a los cambios vasculíticos en los vasos pequeños de las cápsulas articulares y del tejido blando.

También puede haber afección vasculítica de riñones, hígado y vías gastrointestinales. Tal afección de los sistemas orgánicos abdominales a menudo se presenta clínicamente como dolor abdominal. Los estudios de laboratorio son importantes para evaluar posibles deterioros renal o hepático.

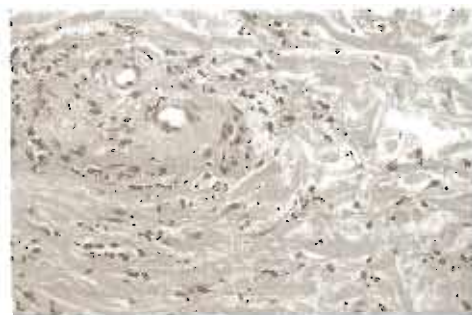


Figura 8-22. Características histopatológicas de la vasculitis leucocitoclástica, una variante de la vasculitis de pequeños vasos. Dentro de la pared expandida de una vénula cutánea se presentan neutrófilos, detritos nucleares, neutrófilos y depósitos de proteína amorfa.



## AUTOEVALUACIÓN

18. ¿Cuál es la razón de que las lesiones sean papulares en la vasculitis leucocitoclástica?
19. ¿Cuáles son los factores que desencadenan más la vasculitis leucocitoclástica?
20. ¿Cuáles son los síntomas típicos adicionales observados en la vasculitis leucocitoclástica que forma parte de una vasculitis sistémica?

## DERMATITIS ESPONGIÓTICA: DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO

### Presentación clínica

La dermatitis alérgica por contacto es una erupción, por lo general pruriginosa, causada por una reacción inmunitaria específica a una sustancia que tuvo contacto con la piel. La fase aguda se caracteriza por pápulas eritematosas, vesículas y bulas confinadas al área de contacto primario con el "alergeno" (figura 8-23). A menudo las vesículas se rompen y ocasionan eccema y formación de costras amarillentas.

### Epidemiología y etiología

Sería imposible obtener datos confiables sobre la frecuencia de dermatitis alérgica por contacto, debido a la gran cantidad de las personas afectadas, incluyendo aquellas con enfermedad leve, que no buscan atención médica. No obstante, se ha calculado que el trastorno tiene un costo de millones de dólares estadounidenses anuales en gastos directos relacionados con la ocupación y la pérdida de la productividad.

No se conocen los factores que determinan cuáles individuos reaccionarán a qué sustancias, aunque se cree que los antígenos leucocitarios humanos (HLA) tienen

una participación. Algunos modelos de dermatitis alérgica por contacto en animales muestran patrones hereditarios autosómicos.

### Histopatología y patogénesis

Como lo señala el título de esta sección ("dermatitis espongiótica"), la espongiosis es el sello distintivo de esta categoría de enfermedades cutáneas. El término "espongiosis" se refiere al edema de la epidermis, que separa a los queratinocitos uno de otro. Desde el punto de vista microscópico, el edema hace visibles las "espinas" o desmosomas que normalmente no se distinguen, y que interconectan los queratinocitos uno con otro (figuras 8-7 y 8-24). La espongiosis puede ser leve y apenas perceptible al microscopio, o puede ser tan masiva que se haga evidente clínicamente en forma de una vesícula. La dermatitis espongiótica se acompaña de cantidades variables de inflamación perivascular que puede estar rodeada ya sea por plexos vasculares superficiales, por plexos vasculares superficiales y profundos o puede tener distribución perivascular e intersticial (figura 8-25). Clásicamente el infiltrado se compone de linfocitos, pero a menudo también hay eosinófilos en cantidades importantes en la dermatitis espongiótica.

La serie de eventos que conducen al desarrollo de dermatitis alérgica por contacto ha sido estudiada y se continúa estudiando intensamente, porque el mecanismo de desarrollo de la hipersensibilidad por contacto en la piel es análogo al rechazo mediado por células de los órganos utilizados para trasplante. Las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío (tipo IV) consisten de dos fases: de inducción (sensibilización) y de provocación. En la fase de inducción, un individuo que no se había expuesto a un alérgeno se pone en contacto con éste, el cual se fija a una proteína endógena y la altera para hacerla parecer como extraña. Este complejo de proteína-alérgeno es interceptado por las células de inmunovigilancia de la piel, las células de Langerhans. Dichas células provienen de las células dendríticas derivadas de las células óseas que se encuentran en la epidermis y forman una



**Figura 8-23.** Dermatitis alérgica por contacto debido a hiedra venenosa. Vesículas eruptivas confluentes, lineales con eritema circundante. (Reproducida con autorización de Hurwitz RM, Hood AF: *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Appleton & Lange, 1998.)





Figura 8-24. Dermatitis alérgica por contacto. Se ha formado edema intercelular que ha hecho visibles las "espinas" (desmosomas) entre los queratinocitos.

red en la interfase del sistema inmunitario con el entorno. El complejo es fagocitado, degradado en partes ("procesado") y migra a los ganglios linfáticos, y en la superficie celular se presentan los fragmentos antigénicos junto con moléculas MHC-II. Las células de Langerhans que poseen complejos MHC-II-antígeno se ponen en contacto con células T naturales (no expuestas a antígeno alguno), que poseen receptores de células T los cuales reconocen en forma específica el complejo alérgeno-MHC-II. La unión del complejo MHC-II-alérgeno con los receptores de células T en el contexto de moléculas coestimuladoras importantes en la superficie de las células de Langerhans estimula la expansión clonal de las células T reactivas. Este proceso progresa a lo largo de días. Si la exposición al alérgeno es transitoria, la primera exposición no produce una reacción en el sitio de contacto. Sin embargo, ya han preparado las células T de memoria un contingente "armado y listo", el cual ahora vigilará la piel, en espera de que el alérgeno reaparezca. Se dice que el individuo está sensibilizado.

La fase de provocación inicia una vez que el individuo sensibilizado se encuentra de nuevo con el antígeno. Las células T de memoria han vigilado la piel en forma



Figura 8-25. Características histopatológicas de la dermatitis alérgica de contacto, un tipo de dermatitis esponjosa aguda. Hay infiltrado perivascular e intersticial de células inflamatorias. La palidez de la dermis papilar es por edema. Observe el grosor de la costra sérica y células inflamatorias sobre la epidermis.

constante desde antes de la exposición. Las células de Langerhans procesan de nuevo el antígeno y migran a los ganglios linfáticos, pero la presentación y proliferación de células T también ocurre en el sitio de contacto con el alérgeno. Las células T no específicas son reclutadas en los alrededores y estimuladas por citocinas inflamatorias liberadas por células T reactivas específicas, y las asas de amplificación aseguran una dermatitis clínicamente identificable. Esta compleja serie de eventos tarda en desarrollarse, ocasionando un retraso de 24 a 48 h entre la exposición repetida y la erupción. Muchos individuos han experimentado este retraso en su experiencia personal con hiedra venenosa o con roble venenoso. El inicio de este trastorno nunca se presenta mientras se está completando el trabajo en el jardín o durante la excursión, sino siempre 1 o 2 días después.

La hipersensibilidad tardía satisface las necesidades del organismo para la defensa contra invasores nocivos como virus; las células T que responden identifican células infectadas con virus y las destruyen en forma selectiva. El desarrollo de la alergia por contacto representa una variación de este mecanismo de protección, y los alérgenos desencadenan un ataque no selectivo de células T que dañan la epidermis y producen el aspecto histopatológico de dermatitis espongiótica y erupción eritematosa, pruriginosa y con formación de vesículas que se observan en la clínica.

### Manifestaciones clínicas

Pocas enfermedades cutáneas están tan arraigadas en el léxico de las personas no médicas como "hiedra venenosa" y "encino venenoso", las cuales son causas comunes de dermatitis alérgica por contacto. Para aquellos que por desgracia han experimentado un caso de envenenamiento por hiedra o encino, (también llamada dermatitis *Rhus*, por el género de la planta involucrada), son bien conocidas las características sobresalientes de la erupción, una erupción eritematosa extremadamente pruriginosa sobre áreas de piel expuesta a la planta alérgica. La erupción consiste en pápulas eritematosas, papulovesículas, vesículas o bulas, a menudo en un patrón lineal, donde la hoja o tallos agresores se pusieron en contacto con la piel. Las marcas lineales, aunque son características, no siempre se observan, porque la erupción asumirá el patrón de la exposición: una mano cubierta con alérgeno y que después toca a la cara producirá una lesión siguiendo el patrón de los dedos sobre la piel de la cara.

Una concepción errónea común de la dermatitis *Rhus* es que el líquido de las vesículas rotas (o incluso tocar las áreas con vesículas) causa la diseminación de la erupción. De hecho, una vez que se ha desarrollado la erupción, el alérgeno se fijará en forma irreversible a otras proteínas o se degradará, de tal forma que no puede transferirse a otros sitios. La diseminación aparente de la erupción a otros sitios puede constituir varios escenarios clínicos probables. Primero, el alérgeno *Rhus* es muy estable y puede persistir en la ropa no lavada y ser capaz de inducir dermatitis alérgica por contacto hasta por un año. El contacto inadvertido con ropas contaminadas u otras superficies

inducirá nuevas áreas de dermatitis que a menudo se cree que representan diseminación y no contacto adicional. (El lavado de la piel con jabón y agua poco después del contacto con la savia ofensora evitará el desarrollo de la erupción.) En segundo lugar, la dermatitis alérgica intensa por contacto puede inducir una erupción sobre la piel que nunca estuvo en contacto con el alérgeno. Este fenómeno mal comprendido se denomina "autosensibilización". La erupción en la autosensibilización consiste de pápulas eritematosas o papulovesículas que a menudo se confinan a manos y pies, pero pueden ser generalizadas. El patrón de lesiones individuales no es lineal o geométrico, como lo es en el sitio original de dermatitis alérgica por contacto.

En forma importante, *Rhus* es una de las causas de dermatitis alérgica por contacto, pero no la única. La lista de antígenos conocidos alcanza miles, y hay innumerables formas por las cuales estas sustancias se ponen en contacto con la piel. A menudo un patrón geométrico poco natural de la erupción es el indicio de un proceso "externo", ocasionado por el contactante. Es importante señalar que el exantema no se desarrolla de inmediato después del contacto, sino que puede tardar de 24 a 48 h. Esto algunas veces dificulta la identificación del agente agresor, ya que la conexión entre la exposición y la erupción se oscurece por el paso del tiempo. La prueba del parche es de utilidad clínica para ayudar a señalar la posible causa cuando se sospecha un contacto no identificado como origen de erupción persistente o recurrente. En las pruebas con parche, se aplican a la piel no afectada un grupo de pequeñas cantidades de antígenos estandarizados (por lo general en la espalda), y se dejan por 48 h. Después se retiran los parches y se inspecciona la piel en busca del desarrollo de eritema o vesículas; si hay reacción, se observa qué sustancia la induce. Las lecturas se realizan de nuevo a las 96 h para detectar reacciones tardías. Para que las reacciones positivas a las pruebas del parche sean de utilidad clínica pueden correlacionarse con el patrón de la erupción original y con el contexto clínico general.



### AUTOEVALUACIÓN

21. ¿Qué es la espongirosis?
22. ¿Cuáles son las dos fases de desarrollo de la dermatitis alérgica por contacto? ¿Cuáles son los pasos involucrados en cada una?
23. ¿Cuál es la función de las pruebas de parche en pacientes con sospecha de dermatitis alérgica contacto?

## PANICULITIS: ERITEMA NODOSO

### Presentación clínica

La paniculitis es un proceso inflamatorio que ocurre en la grasa o tejido subcutáneo. El eritema nodoso es una de

las formas más comunes de paniculitis, y se presenta más a menudo con nódulos rojos dolorosos sobre la porción inferior de las piernas (figura 8-26). El número de lesiones es variable, pero en forma característica hay alrededor de una docena de lesiones o más al inicio.

Como el infiltrado en la paniculitis afecta de forma profunda en la piel, a menudo no se puede demarcar la lesión. La erupción se puede acompañar de fiebre y síntomas constitucionales (en particular artalgias) al inicio del eritema nodoso. La duración de la erupción típicamente es de semanas o varios meses.

### Epidemiología y etiología

El eritema nodoso es una enfermedad común, aunque no se disponen de datos precisos con respecto a su frecuencia. Las mujeres parecen más susceptibles a su desarrollo y hay una predominancia en adultos mujer: varón de 3:1. Esto no sucede en los casos infantiles, en donde los niños y niñas se afectan con la misma frecuencia. El eritema nodoso representa la vía final común de inflamación que se desarrolla en respuesta a cualquiera de varias causas generales, lo que incluye infección, medicamentos, hormonas (incluido el embarazo) y enfermedades inflamatorias. La faringitis estreptocócica, medicamentos que contienen sulfonamidas, anticonceptivos orales que con-



**Figura 8-26.** Eritema nodoso en las extremidades inferiores de una mujer. Las lesiones son placas y nódulos dolorosos, rojos o rojiazapardos. No se distinguen los bordes de la lesión. (Reproducida con autorización de Hurwitz RM, Hood AF. *Pathology of the skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

tienen estrógenos y enfermedades inflamatorias intestinales son inductores bien conocidos del trastorno.

### Histopatología y patogénesis

La paniculitis puede separarse en dos categorías amplias con base en la distribución de la inflamación: paniculitis de predominio septal y paniculitis de predominio lobulillar (figura 8-7). Los tabiques son divisiones fibrosas entre los compartimientos de grasa y contienen haces neurovasculares. Los lobulillos son aglomeraciones de adipocitos limitados por tabiques. La frase modificadora "de predominio" implica que el proceso inflamatorio no está estrictamente confinado a un solo compartimento, sino que de hecho se entremezclan frecuentemente uno con otro. Un paso importante para establecer el diagnóstico histopatológico específico es decidir si la mayor parte de respuesta inflamatoria es localizada.

En el caso de eritema nodoso, la respuesta inflamatoria ocurre en los compartimientos septales y consiste en linfocitos, histiocitos y granulocitos (neutrófilos y eosinófilos) (figura 8-27). Los histiocitos multinucleados en los tabiques son un dato de gran utilidad diagnóstica (figura 8-28). Los tabiques se engrosan y se vuelven fibrosos dependiendo de la densidad de la infiltración y la duración de la reacción. Aunque el infiltrado está confinado en gran parte a los tabiques subcutáneos, hay por lo común un elemento de necrosis grasa en los límites de los lóbulos subcutáneos en el eritema nodoso. La evidencia de necrosis grasa se puede observar en la forma de un infiltrado de macrófagos espumosos (cargado con lípidos) en la periferia de los lóbulos subcutáneos o como pequeñas hendiduras en forma de estrella dentro de macrófagos multinucleados, que indican un elemento de necrosis grasa lipomembranosa.

La hipótesis más aceptada con respecto al mecanismo de desarrollo del eritema nodoso indica que ocurre una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío en los tabiques de grasa. No se ha encontrado depósito de complejos inmunitarios en las lesiones. Aún no se sabe por qué la hipersensibilidad sistémica se localiza en la grasa en esta forma microscópica característica.



Figura 8-27. Características histopatológicas del eritema nodoso, una forma de paniculitis septal. Los tabiques se encuentran engrosados e inflamados. Hay poca inflamación de los lobulillos de grasa.



Figura 8-28. Eritema nodoso. Hay múltiples células gigantes multinucleadas grandes en este tabique. Obsérvese el tejido fibroso subyacente con aumento en la celularidad.

### Manifestaciones clínicas

Como se mencionó antes, el eritema nodoso se presenta como nódulos dolorosos, profundos, de color rojo o pardo. Conforme las lesiones envejecen, tienen un aspecto similar a equimosis, con máculas y placas finas. El eritema nodoso tiende a ocurrir en las espinillas, pero puede afectar muslos, porciones extensoras del antebrazo o en raras ocasiones el tronco. Como las lesiones representan una respuesta de hipersensibilidad a ciertos estímulos provocadores, pueden persistir o continuar desarrollándose mientras esté presente el estímulo. En los casos de eritema nodoso asociado con estreptococos, las lesiones probablemente se resolverán en unas cuantas semanas después del tratamiento exitoso con antibióticos para la infección primaria. Un curso prolongado de eritema nodoso debe indicar investigación de infección persistente y posiblemente otras causas. El eritema nodoso también puede estar presente como signo de sarcoidosis (véase adelante).



### AUTOEVALUACIÓN

24. ¿Cuáles son las dos categorías generales de paniculitis?
25. ¿En qué categoría de paniculitis se incluye al eritema nodoso? ¿Cuáles son las características clínicas del eritema nodoso y cuáles sus características histopatológicas?
26. ¿Cuáles son los factores precipitantes comunes de eritema nodoso?

### DERMATITIS NODULAR: SARCOIDOSIS

#### Presentación clínica

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica enigmática con una increíble diversidad de manifestaciones clínicas.

que varían desde pápulas leves asintomáticas hasta enfermedad pulmonar potencialmente mortal. Las lesiones a menudo son pápulas cutáneas rojas o pardas, o nódulos que pueden ocurrir en cualquier parte del tejido subcutáneo, pero con una predilección especial para la cara (figura 8-29). En el árbol pulmonar y otras vísceras se presentan lesiones nodulares similares.

### Epidemiología y etiología

La sarcoidosis puede afectar a pacientes de cualquier edad o grupo étnico, pero ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes, y en EUA es más común en descendientes de afroamericanos. Se calcula que en esta población la frecuencia varía de 35.5 a 64 casos por 100 000, en comparación con 10 a 14 casos por 100 000 en individuos caucásicos. En Europa, las poblaciones irlandesa y escandinava se encuentran en mayor riesgo.

Se han propuesto numerosas causas de sarcoidosis, incluyendo agentes infecciosos. Entre estos, especies de *Mycobacterium* (en especial *M. tuberculosis*) han sido favorecidos como sospechosos, aunque los resultados han sido contradictorios. Otros agentes causales propuestos incluyen histoplasma, virus y partículas extrañas diminutas (las cuales inician un proceso reactivo en individuos susceptibles), aunque no hay datos sólidos que apoyen estos casos sospechosos. Un reporte reciente encontró material extraño polarizable en piel enferma de pacientes con sarcoidosis, pero otros autores han hecho énfasis en que el dato posiblemente refleja la propensión a lesiones de sarcoidosis alrededor de un nido de material extraño en pacientes afectados y que no implica que la sarcoidosis sea causada directamente por cuerpos extraños. No es clara la extensión en la cual la herencia genética determina la susceptibilidad de un individuo a la sarcoidosis, aunque es más elevada que la frecuencia es-



Figura 8-29. Pápulas rojizas-pardas en el tórax, características de sarcoidosis. (Reproducida con autorización de Hurwitz, RM and Hood, AF. *Pathology of the skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

perada de sarcoidosis entre hermanos de pacientes afectados, lo que sugiere una participación genética.

### Histopatología y patogénesis

La sarcoidosis se manifiesta en la revisión microscópica como acúmulos de macrófagos tisulares (histiocitos) conocidos como granulomas y ubicados en la dermis (figuras 8-30 y 8-31). A diferencia de los granulomas tuberculoideos de la tuberculosis, los granulomas de sarcoidosis son no caseificantes y no muestran coagulación central por necrosis. Con frecuencia se encuentran histiocitos multinucleados formados por la fusión de células individuales (figura 8-32). El aspecto histopatológico característico de los granulomas de sarcoidosis consiste en un pequeño número de linfocitos que rodean granulomas ("granulomas desnudos"). Este aspecto contrasta con los infiltrados linfocíticos densos en capas de granulomas en muchos otros procesos granulomatosos como tuberculosis. Los granulomas de sarcoidosis pueden ocupar casi toda la dermis en la piel afectada o pueden ocurrir sólo en pequeños focos con amplios espacios. Las tinciones histoquímicas para microorganismos infecciosos son negativas.

Como permanece desconocida la causa de la sarcoidosis, no se comprenden por completo los mecanismos de formación de granuloma en dicha enfermedad. En ge-



Figura 8-30. Características histopatológicas de la sarcoidosis, una dermatitis nodular. Obsérvese el infiltrado denso de células inflamatorias a través de la mayor parte de la dermis.



Figura 8-31. Sarcoidosis. Los histiocitos de tinción pálida forman agregados nodulares entre la colágena de la dermis.

neral, ciertos estímulos antigénicos desencadenan reacción de células T (véase antes con respecto a la patogénesis de la dermatitis alérgica por contacto). Los antígenos presentados en el contexto apropiado inducen que las células T que responden liberen varias citocinas. Las citocinas específicas, como factor quimiotáctico de monocitos y factor inhibidor de la migración se encuentran junto con otros factores del huésped que reclutan macrófagos hacia un sitio y le indican a las células que permanezcan en dicho sitio. Aunque los linfocitos son un componente menor de los granulomas de sarcoidosis desde el punto de vista microscópico, son decisivos en la patogénesis de la enfermedad.

Los estudios de la organización de granulomas de sarcoidosis sugieren un patrón de disposición de linfocitos similar al de la lepra tuberculoide, un trastorno en el que una respuesta inmunitaria potente mantiene bajo control relativo a *M. leprae*. En estos trastornos, los linfocitos que se presentan en el centro del granuloma son positivos para CD4, en tanto que las células positivas a CD8 se disponen en la periferia. Esta estructura permite que las células colaboradoras CD4 dirijan la respuesta inmunitaria contra el antígeno agresor, en tanto que las células CD8 supresoras limitan la extensión de la res-



Figura 8-32. Sarcoidosis. Células gigantes multinucleadas como las que se observan aquí en el centro del campo son comunes en los granulomas de sarcoidosis.

puesta. Los granulomas no se organizan en forma similar en la lepra lepromatosa, y la falta de una reacción de supresión eficaz permite que el bacilo *M. leprae* proliferen en grandes cantidades.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la sarcoidosis son bastante heterogéneas. El espectro de síntomas en un paciente individual depende de los tejidos que se afecten y en qué grado. Hay varias presentaciones prototípicas. Una consiste de la linfadenopatía hiliar pulmonar bilateral (por granulomas de sarcoidosis en ganglios linfáticos perihiliares) y eritema nodoso agudo, una combinación conocida como síndrome de Löfgren. En este síndrome son comunes la fiebre, artralgias, uveítis y afección del parénquima pulmonar. Otra variante de sarcoidosis afecta la nariz, con pápulas en forma de cuentas en los bordes de las narinas. Esta presentación se conoce como *lupus pernio*, un término un tanto antiguo que aún se utiliza ampliamente en dermatología. En fechas más recientes, se ha propuesto la designación de "sarcoidosis del borde nasal" para esta variedad. Estos datos cutáneos por lo general indican afección significativa del árbol traqueobronquial o del parénquima pulmonar.

Las enfermedades cutáneas ocurren en sarcoidosis sistémica en casi 33% de los casos, aunque cerca de 80% de los pacientes con sarcoidosis de la piel tienen también afección sistémica. Los pulmones se afectan con frecuencia y la posibilidad de afección pulmonar siempre debe investigarse en cualquier caso de sarcoidosis. El espectro de lesiones de sarcoidosis en la piel incluye cambios de coloración en la piel o la formación de pápulas rojizas o café, placas y nódulos, pérdida capilar (alopecia) en la piel cabelluda u otros sitios, alteraciones en la pigmentación, úlceras y diversos patrones que simulan otras enfermedades. La aparición de pápulas o nódulos dérmicos nuevos que se originan en tatuajes y que se han presentado incluso por muchos años son fenómenos bien reconocidos en la sarcoidosis. Esto no debe sorprender, porque el pigmento del tatuaje es un cuerpo extraño que es fagocitado por los macrófagos tisulares y probablemente sirve como nido para el desarrollo de lesiones de sarcoidosis.

El diagnóstico de sarcoidosis puede ser difícil. A menudo es un diagnóstico de exclusión. Sólo cuando las manifestaciones clínicas son compatibles con sarcoidosis y las investigaciones estándar no han descubierto un origen claro (infeccioso o de otro tipo) puede establecerse con confianza el diagnóstico de sarcoidosis. Estudios de utilidad incluyen radiografías torácicas y óseas con datos sugestivos de sarcoidosis y una biopsia de piel u otro tejido afectado que muestre granulomas no caseificantes característicos de la enfermedad.



### AUTOEVALUACIÓN

27. ¿Quién adquiere la sarcoidosis? ¿Qué tan comunes es?

28. ¿Qué patrón de enfermedad cutánea inflamatoria muestra la sarcoidosis?
29. ¿En qué forma los datos histopatológicos de las lesiones cutáneas de sarcoidosis corresponden con las lesiones clínicas?

## FOLICULITIS Y PERIFOLICULITIS: ACNÉ

### Presentación clínica

El acné con mayor frecuencia se presenta como comedones con base en folículos, pápulas inflamatorias o pústulas en la cara, cuello, tórax y espalda (figuras 8-33 y 8-34). Por lo común los adolescentes son los afectados, pero también es común el acné neonatal y de los adultos. El acné noduloquístico (conglobata) desfigurante con cicatrización grave no ocurre antes de la pubertad.

### Epidemiología

El acné vulgar, como lo mencionan algunos autores, es tan común que afecta prácticamente a cualquier persona en algún momento de su vida. La frecuencia máxima es a los 18 años de edad, aunque un número significativo de adultos mayores de 40 años de edad se encuentra afectados.

### Histopatología y patogénesis

Histopatológicamente, el acné comedónico se manifiesta como un folículo agrandado con un tapón de queratina densa dentro de su infundíbulo. Si el orificio folicular se encuentra ensanchado, se dice que la lesión de acné es un comedón abierto. Si el orificio es normal y el folículo se expande por debajo de la superficie, la lesión se conoce como comedón cerrado. Los cambios inflamatorios secundarios ocurren por lo común dentro de las unidades



Figura 8-33. Acné vulgar. Hay numerosas pápulas con tapones negros centrales denominados comedones abiertos. (Reproducida con autorización de Hurwitz RM, Hood, AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)



Figura 8-34. Acné vulgar. Pápulas rojas y costras con cicatrices ocasionales que son típicas del acné inflamatorio. (Reproducida con autorización de Hurwitz RM, Hood, AF. *Pathology of the Skin: Atlas of Clinical-Pathological Correlation*. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

foliculares taponadas. Los neutrófilos pueden acompañar al tapón queratinoso con el canal folicular, creando una lesión pustular. Las lesiones de acné inflamatorio son consecuencia de folículos que se han roto con el derrame resultante de desechos queratinosos dentro de la dermis perifolicular, recordando una reacción inflamatoria densa con una mezcla de neutrófilos, linfocitos e histiocitos (figura 8-35).

El conocimiento de la evolución de las lesiones del acné ha resultado en las terapias que son eficaces para la mayor parte de los casos. Hay cuatro componentes esenciales para el desarrollo de lesiones del acné: 1) obstrucción de la unidad foliculosebácea; 2) producción de sebo; 3) proliferación bacteriana excesiva de *Propionibacterium acnes* en el interior del folículo y 4) una respuesta inflamatoria secundaria. La formación de tapones de queratina en los folículos es un proceso complejo que se cree está controlado genéticamente a nivel celular. Los queratinocitos se vuelven pegajosos y no se desprenden en forma apropiada, y producen tapones foliculares. Contrario a la creencia común, el permanecer "sucio" no causa acné, y los lavados vigorosos y frecuentes no mejoran la enfermedad. Sin embargo, algunas sustancias exógenas como cosméticos oleosos o productos capilares a base de vaselina pueden promover la formación de comedones y de esta forma exacerbar el acné.

Sin embargo, la obstrucción de folículos sola nunca será más que un comedón si no hay la producción de sebo y sin la proliferación de *P. acnes*. Esta bacteria es un microorganismo comensal normal de la piel; sin embargo, con la gran cantidad de sebo como fuente de alimentación en un entorno bien protegido en el folículo obstruido, hay proliferación excesiva de *P. acnes*. El sebo se degrada a sus constituyentes lipídicos y ácidos grasos libres. La incapacidad de los queratinocitos para descamarse y permitir la salida libre del sebo expande el espa-



Figura 8-35. Características histopatológicas del acné. Hay un folículo con un tapón central de queratina. Las paredes del folículo se han roto y numerosos neutrófilos llenan la dermis alrededor del folículo. La lesión podría corresponder a una pápula eritematosa que se observa en el acné inflamatorio (obsérvese figura 8-33).

cio folicular. Las bacterias liberan factores quimiotácticos para neutrófilos, y su infiltración en el folículo produce la formación de pústulas. Las enzimas de los neutrófilos debilitan la pared del folículo y ocurre rotura, liberando grandes cantidades de sustancias inflamatorias a la dermis. Los linfocitos, macrófagos y más neutrófilos responden, y el comedón se transforma en una pápula inflamada, pústula o nódulo. La rotura folicular y la reacción inflamatoria secundaria intensa finalmente ocasionarán cicatrización en algunos casos.

### Manifestaciones clínicas

El espectro de gravedad del acné es bastante amplio. En recién nacidos, los andrógenos maternos estimulan el crecimiento y producción excesiva de sebo a partir de las glándulas sebáceas. La presencia de sebo proporciona a *P. acnes* el entorno apropiado para su proliferación, y el acné continúa hasta que los andrógenos maternos se han eliminado y se atrofian las glándulas sebáceas al tamaño neonatal normal. No inicia la producción significativa de sebo de nuevo hasta la pubertad. Bajo la estimulación de los andrógenos en la pubertad, las glándulas sebáceas aumentan de tamaño de nuevo y producen sebo en las

áreas sebáceas del cuerpo, por ejemplo cara, cuello, tórax y espalda (las mismas áreas afectadas con mayor frecuencia por el acné). El inicio puede ser gradual o rápido y la gravedad variar de comedones primarios a pápulas y pústulas inflamatorias o nódulos dolorosos muy inflamados. Las variantes graves que causan cicatrización pueden ser de inicio explosivo y presentarse con síntomas sistémicos como fiebre y artralgias.

El acné puede ser parte de un síndrome, como en la enfermedad de ovarios poliquísticos (es decir, síndrome de Stein-Leventhal) o el denominado síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y osteitis). En el síndrome de Stein-Leventhal puede haber por lo menos influencias hormonales que predisponen al desarrollo de lesiones del acné. El tratamiento del acné a menudo tiene varios aspectos y se dirige a restablecer los patrones normales de queratinización y descamación a los queratinocitos foliculares con análogos tópicos o sistémicos de la vitamina A (retinoides), controlar la inflamación y proliferación de *P. acnes* con el uso de antibióticos (p. ej., peróxido de benzoilo tópico, o eritromicina o tetraciclina orales) y disminución en la producción de sebo con retinoides o medicamentos antiandrogénicos como espironolactona debido a que no es de ayuda en mejorar el acné y puede causar irritación secundaria, haciendo menos tolerables los tratamientos tópicos. El lavado suave de la cara una vez al día con un jabón suave es todo lo que se necesita. También se recomienda a los pacientes no utilizar cosméticos grasos (por lo general etiquetados como no productores de comedones) ni productos capilares con vaselina.



### AUTOEVALUACIÓN

30. ¿Por qué los lactantes desarrollan acné? ¿Qué factores explican su resolución espontánea?
31. ¿Cuál es la fisiopatología del desarrollo de la lesión del acné?
32. ¿Cuáles son algunas de las categorías terapéuticas amplias para el acné y a que aspecto fisiopatológico del acné se dirigen?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

#### CASO 24

Una mujer de 25 años de edad acude refiriendo exantema que se desarrolló en las últimas semanas y pare-

ce ser progresivo. A la exploración se observaron varias lesiones similares a placas sobre las superficies extensoras de las extremidades superiores e inferiores y lesiones similares en la piel cabelluda. Las placas son eritematosas, con áreas alopecóicas bien delimitadas.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Es esta enfermedad cutánea genética, ambiental o de ambos tipos? ¿Con base en qué datos?
- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos detrás de la aparición de placas, descamación y eritemas característicos de este trastorno?
- ¿Cuáles son los defectos inmunitarios implicados en pacientes con esta enfermedad cutánea?

### CASO 25

Una mujer de 35 años de edad que en fechas recientes regresó de África acudió a la clínica manifestando exantema. Durante su viaje desarrolló un exantema pruriginoso en ambos brazos. No tenía antecedentes patológicos de importancia y los medicamentos tomados en fechas recientes incluían cloroquina para profilaxis de paludismo. La exploración mostró múltiples pápulas violáceas pequeñas en la superficies flexoras de los brazos. Las lesiones tenían bordes bien delimitados y eran planas. Algunas de las lesiones tenían estrías blanquecinas en la superficie apenas visibles a simple vista.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cuál es la posible causa subyacente?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual se forman estas lesiones?
- ¿Cuáles son los cambios histopatológicos en la piel causantes de la aparición de estas lesiones como pápulas violáceas con estrías blanquecinas pequeñas?

### CASO 26

Una mujer de 27 años de edad acude a la sala de urgencias refiriendo exantema rojizo, pruriginoso que se desarrolló en forma súbita el día anterior en sus brazos y piernas y se diseminó al tronco. Negó antecedentes de úlceras en boca o área genital. Los antecedentes patológicos no eran de importancia, excepto por episodios ocasionales de herpes genital. El brote más reciente fue hace casi dos semanas. Ella por lo general toma aciclovir oral en tales ocasiones, pero sus recetas habían caducado; por tanto, no tomó el medicamento en su último brote. A la exploración física mostraba múltiples pápulas eritematosas en brazos, piernas y tronco. Muchas de las pápulas tenían un área central oscura o

clara, de forma que tales lesiones tenían aspecto de diana. No había datos de afección de mucosas.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual se formaron estas lesiones? ¿En qué forma estas lesiones son similares o diferentes al liquen plano?
- ¿Qué factores pudieron haber desencadenado este exantema? ¿Cuáles son los datos que apoyan esta asociación?
- ¿Cuál es la causa para la aparición de estas lesiones en forma de diana y cuál es el aspecto histopatológico que muestran?

### CASO 27

Un varón de 65 años de edad acude a la consulta de dermatología refiriendo vesículas que se desarrollaron en su abdomen y extremidades en la última semana. Las lesiones consistían al inicio en placas rojas, seguidas por la formación de vesículas. Eran pruriginosas pero no dolorosas. El paciente no refería otros síntomas y negaba afección de mucosas. A la exploración se encontraron múltiples vesículas grandes, tensas, con base eritematosa en la porción inferior del tronco y extremidades. Las manifestaciones clínicas se consideran compatibles con pénfigo buloso.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial principal para las lesiones con múltiples bulas? ¿En qué forma difieren estas enfermedades y por qué es importante la diferenciación?
- ¿Cuál es el diagnóstico más probable y que sería de esperarse en el estudio histopatológico?
- ¿Qué datos se esperaría encontrar en la microscopia con inmunofluorescencia directa?
- ¿Cuál es el mecanismo probable por el cual ocurre la formación de vesículas en el pénfigo buloso?

### CASO 28

Un varón de 60 años de edad acudió a la clínica por exantema recurrente. El comentó que durante los últimos 2 a 3 meses había tenido varios episodios de exantema indoloro no pruriginoso en la porción distal de sus extremidades inferiores. Describió las lesiones como purpúricas y elevadas. Los antecedentes patológicos eran negativos para hepatitis C (sin antecedentes de cirrosis) y neuropatía periférica. El paciente recibió tratamiento en fechas recientes para otitis media con amoxicilina. No había tomado otros medicamentos. En la exploración física resaltaba la aparición de múltiples pápulas rojizas-purpúricas en la porción distal de las extremidades inferiores (púrpura palpable). La piel sub-



yacente se encuentra hiperpigmentada. La biopsia reveló neutrófilos, restos de neutrófilos y depósitos proteínicos amorfos que afectan vasos sanguíneos de pequeño calibre, compatibles con necrosis fibrinoide.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico dermatológico probable? ¿Cuáles son los posibles factores precipitantes de la enfermedad en este paciente?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico subyacente por el cual se forman las lesiones?
- ¿Cuáles son las características histológicas que causan el aspecto de las lesiones como papulares o purpúricas?
- ¿Qué síntomas adicionales deberían buscarse en este paciente? ¿Deberían solicitarse exámenes de laboratorio?

### CASO 29

Una mujer de 30 años de edad acudió a la clínica refiriendo que "tenía un exantema pruriginoso en todo el cuerpo". Ella notó que sus piernas se tornaron "rojas, pruriginosas y llenas de vesículas" dos días después de haber caminado por un área boscosa densa. La paciente comentó que con el rascado las vesículas se rompían y después el exantema empeoraba y se disminuía. Ella se convenció de que el exantema no era causado por hiedra venenosa porque una vez estuvo expuesta a la planta y no desarrolló exantema. A la exploración había vesículas eritematosas y bulas en estrías lineales en ambas piernas. Algunas áreas se encontraban eccematosas y con costras amarillentas. Había placas eritematosas mal definidas intercaladas con papulovesículas en tronco y brazos.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Qué características en la exploración física son el signo cardinal?
- ¿Cuál fue el mecanismo por el cual la erupción se diseminó?
- ¿Cómo podría explicarse a la paciente el diagnóstico a la luz del hecho de que ella no desarrolló exantema después de una exposición conocida a hiedra venenosa en el pasado? ¿Por qué el exantema aparece hasta dos días después de la exposición aparente?

### CASO 30

Una mujer de 45 años de edad acudió a la clínica con un exantema de dos meses de evolución en sus piernas. Notó que el exantema inició poco después de haber cuidado a su sobrina quien padecía "farngitis estreptocócica". Ella inició con faringodinia, la cual cedió después de tomar antibióticos por dos días, los cuales obtuvo de una receta previa. A la exploración,

ella tenía nódulos eritematosos dispersos y dolorosos a la palpación, en la cara anterior de las piernas.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cuál es la causa probable? ¿Cómo podría explicarse la persistencia de la erupción?
- ¿Cuáles son otras causas comunes de esta enfermedad?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la formación de lesiones cutáneas?
- ¿Cuáles son los datos histopatológicos de esta enfermedad?

### CASO 31

Un hombre afroamericano de 52 años de edad se presentó a la clínica con exantema que había empeorado durante varios meses. En la revisión por sistemas destaca tos crónica. La exploración mostraba múltiples pápulas dérmicas rojizas o pardas sobre el tronco, brazos y cara. Se habían agrupado varias lesiones cerca de las narinas. Por lo demás, el examen no es extraordinario.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Qué información es necesaria para confirmar el diagnóstico?
- ¿Qué sistema orgánico (además de la piel) se encuentra en riesgo de afectarse por la enfermedad con base en la exploración clínica?
- ¿Cuáles son las características histopatológicas de esta enfermedad?
- ¿Cómo se manifiesta clínicamente?

### CASO 32

Una mujer de 15 años de edad acudió a la clínica refiriendo "granos" de seis meses de evolución. Había utilizado productos de venta libre para lavar la cara cuatro veces al día y para mantenerla sin aceite ni suciedad, pero no habían sido de utilidad. La exploración mostraba múltiples pápulas eritematosas y pústulas en la frente y porción central de la cara con comedones abiertos y cerrados dispersos. Se sospechó el diagnóstico de acné inflamatorio moderado.

### Preguntas

- ¿Por qué la limpieza meticulosa habitual no ayudó a su enfermedad? ¿Qué recomendación le daría con respecto a su limpieza facial?
- ¿Cuál es el ciclo de vida de la pápula inflamatoria del acné?
- ¿Cuáles son algunas categorías generales para el tratamiento del acné, y a qué componente de la lesión corresponde cada una?

## REFERENCIAS

### Generales

- Ackerman AB, Ragaz A: The lives of Lesions: Chronology in Dermatopathology Masson, 1984.
- Freedberg IM et al. (editors): Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed. McGraw-Hill, 2003.
- Odom RB, James WD, Berger TG: Andrews' diseases of the Skin, 9th ed. Saunders, 2000.

### Psoriasis

- Anandarajah AP, Ritchlin CT: Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:338.
- Capon F et al.: An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:339.
- Bzuka H et al.: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;295(suppl 1):S55
- Myers W et al.: Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:306.
- Nickoloff BJ, Nestle FO: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664.
- Roenigk HH Jr, Maibach HI (editors): *Psoriasis*, 3rd ed. Marcel Dekker, 1998.

### Liquen plano

- Eisen D: The clinica manifestations and treatment of oral lichen plants. *Dermatol Clin* 2003;21:79.
- Eversole LR: Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cut Med Surg* 1997;16:284.
- Porter SR et al.: Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:358.
- Reich HL et al.: Annular lichen planus: A case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:595.
- Scully C et al.: Update on oral lichen planus: Etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:86

### Eritema multiforme

- Aurelian L et al.: Understanding the pathogenesis of HSV-associated erythema multiforme. *Dermatology* 1998;197:219.
- Arango L, Rogers RS III: Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:195.
- Chrysomali E et al.: Apoptosis in oral erythema multiforme. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:272

### Penfigoide buloso

- Badinger L et al.: Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082.

De Pita O et al.: T-helper 2 involvement in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Role of soluble CD30 (sCD30). *Arch Dermatol Res* 1997;289:667.

Joly P et al.: French Bullous Study Group: Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: A reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004;208:16

Kitajima Y et al.: Internalization of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen as immune complexes in basal keratinocytes an important early event in blister formation in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1998;138:71

### Vasculitis leucocitoclástica

- Claudy A: Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *Eur J Dermatol* 1998;8:75
- Crawson AN et al.: Cutaneous vasculitis: A review. *J Cutan Pathol* 2003;30:161.
- Grunwald MH et al.: Leukocytoclastic vasculitis: correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *Int J Dermatol* 1997;36:349.
- Sais G et al.: Adhesion molecule expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis: An immunohistologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol* 1997;133:443.
- Sais G et al.: Prognostic factors in leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic study of 160 patients. *Arch Dermatol* 1998, 134:309.

### Dermatitis alérgica por contacto

- Blauveit A et al.: Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 suppl):S560.
- Leopoittevin JP et al. (editors): *Allergic Contact Dermatitis: The Molecular Basis*. Springer, 1998.
- Li LY, Cruz PD Jr: Allergic contact dermatitis: Pathophysiology applied to future therapy. *Dermatol Tet* 2004;17219.
- Marks G Jr et al.: *Contact and Occupational Dermatology*, 3rd ed. Mosby, 2002
- Saint-Mezard P et al.: The role of CD4+ and CD8+ T cells in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2004;14:131.

### Eritema nodoso

- Brodell RT, Mehrabi D: Underlying causes of erythema nodosum. *Postgrad Med* 2000;108:147.
- García-Porrúa C et al.: Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. *Arthritis Rheum* 2000;43:584

### Sarcoidosis

- Ball NJ et al.: The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis. A study of twenty-eight cases. *J Curan Pathol* 2004; 31:160

Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:84.  
 English JC III *et al.*: Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725.  
 James DG: Sarcoidosis 2001. *Postgrad Med J* 2001;77:177.  
 Mert A *et al.*: Erythema nodosum: An experience of 10 years. *Scand J Infect Dis* 2004;36:424.  
 Yanardag H *et al.*: Cutaneous involvement in sarcoidosis: Analysis of the features in 170 patients. *Respir Med* 2003; 97:978.

*Vasculitis leucocitoclástica*

Claudy A: Pathogenesis of leukocytoclastic vasculitis. *Br J Dermatol* 1998;75.  
 Clawson AN *et al.*: Cutaneous vasculitis: A review. *J Clin Pathol* 2003;56:181.  
 Gramaglia MH *et al.*: Leukocytoclastic vasculitis: correlation between different histologic stages and direct immunofluorescence results. *J Dermatol* 1997;24:42.  
 Szeic G *et al.*: Aberrant molecular expression and endothelial cell activation in cutaneous leukocytoclastic vasculitis: An immunohistologic and clinical study in 42 patients. *Arch Dermatol* 1997;133:443-447.

*Dermatitis alérgica por contacto*

Blumenthal W *et al.*: Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:529-550.  
 Leopoldsson TP *et al.* (editors): *Allergic Contact Dermatitis: The Molecular Basis*. Springer, 1998.  
 Li D, Cruz PD Jr: Allergic contact dermatitis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther* 2004;17:171.  
 Marks C Jr *et al.*: Contact and Occupational Dermatology. *Int J Dermatol* 2003;42:113-117.  
 Saint-Mezard P *et al.*: The role of CD11c and CD83 in contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis. *J Dermatol* 2004;31:413-417.

*Ethema nodoso*

Brodeur RT, Alshahi D: Unifying cause of erythema nodosum. *Postgrad Med J* 2000;108:147.  
 Garcia-Torres C *et al.*: Erythema nodosum: etiologic and genetic factors in a defined population. *Archives Rheumatol* 2000;43:584.

*Sarcoidosis*

Ball M *et al.*: The histologic spectrum of sarcoidosis: A study of twenty-eight cases. *J Cutan Pathol* 2004; 31:161.

Yoo SS *et al.*: Clinicopathologic feature of ulcerative-atrophic sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2004;43:1088.

**Acné**

Harper JC, Thiboutot DM: Patogénesis of acne: Recent research advances. *Adv Dermatol* 2003;19:1.  
 Pawin H *et al.*: Physiopathology of acne vulgaris: Recent data, new understanding of the treatment. *Eur J Dermatol* 2004; 14:4.  
 Smolinski KN, Yan AC: Acne update: 2004. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:385.

*Psoriasis*

Andersson AP, Kårlin CT: Pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol* 2004;140:338.  
 Capon F *et al.*: An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:329.  
 Grube H *et al.*: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;293(suppl 1):S25-S29.  
 Myers W *et al.*: Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriasis-related autoimmune diseases. *Rev Dermatol* 2004;20:10-14.  
 Nishikubo M, Nishikubo K: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664.  
 Koenigsk H Jr, Malach H (editors): *Psoriasis*. Springer, 1998.

*Liquen plano*

Ellen D: The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 2003;21:591-594.  
 Eversole LR: Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cut Med Surg* 1997;16:284.  
 Porter SR *et al.*: Immunologic aspects of dental and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:358.  
 Kisch HJ *et al.*: Annual lichen planus: A case series of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:507.  
 Skully C *et al.*: Update on oral lichen planus. *Endodontology* 2004;16:10-14.

*Ethema multiforme*

Sanjivan J *et al.*: Understanding the pathogenesis of HSV-associated acute hemorrhagic necrotic ulceration. *Dermatology* 1997;195:218.  
 Sangan I, Rogers RS III: Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:193.  
 Casamini E *et al.*: Approach to oral erythema multiforme. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1997; 83:177.

*Pentfigoide buloso*

Salazar I *et al.*: Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest* 1998;102:2082.

# Enfermedad pulmonar

Thomas J. Prendergast, MD, y Stephen J. Ruoss, MD

La función principal de los pulmones es hacer que el oxígeno esté disponible para el metabolismo tisular y retirar el producto terminal de dicho metabolismo, el bióxido de carbono. Los pulmones realizan esta función al mover el aire aspirado en estrecha proximidad con el lecho capilar pulmonar para permitir el intercambio gaseoso por difusión simple. Esto se cumple con una carga de trabajo mínima, regulada eficientemente mediante una amplia variedad de demandas metabólicas, y se logra con la coordinación estrecha entre ventilación y la perfusión pulmonares. La extensa superficie del sistema respiratorio también debe protegerse de las múltiples agresiones ambientales nocivas e infecciosas.

Los humanos tienen un sistema respiratorio complejo y eficiente que satisface estos variados requerimientos. Cuando hay lesión de los componentes del sistema respiratorio, se interrumpe la función integrada. Las consecuencias pueden ser profundas. La lesión o disfunción de las vías respiratorias producen enfermedades pulmonares obstructivas entre las que se incluyen la bronquitis y asma, en tanto que la lesión parenquimatosa puede producir enfermedad pulmonar restrictiva o enfermedad vascular pulmonar. Para comprender las presentaciones clínicas de la enfermedad pulmonar, primero se necesita comprender las organizaciones anatómica y fisiológica de los pulmones, que determinan la función normal.



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son las dos principales funciones fisiológicas de los pulmones?
2. ¿Cuáles son los requerimientos para una función pulmonar exitosa?

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DE LOS PULMONES

### ANATOMÍA

El sistema respiratorio maduro consta de pulmones cubiertos por la pleura visceral y contenidos en la pared torácica

y el diafragma; bajo condiciones normales, este último sirve como el principal músculo de fuelle para la ventilación. Los pulmones se dividen en lóbulos, cada uno demarcado por la pleura visceral. Cada pulmón tiene un lóbulo superior y otro inferior; el lóbulo medio y la lingula son los terceros lóbulos en los pulmones derecho e izquierdo, respectivamente. Al final de la espiración, la mayor parte del volumen pulmonar es aire (cuadro 9-1), y casi 50% de la masa pulmonar es volumen sanguíneo. Un testimonio de la estructura delicada de la región del intercambio gaseoso en los pulmones es que el tejido alveolar tiene un peso total de sólo 250 g, pero la superficie total es de 75 m<sup>2</sup>.

Las fibras de tejido conjuntivo y el factor tensoactivo sirven para conservar la integridad anatómica de esta superficie grande y compleja. Las primeras son estructuras de colágena y elastina sumamente organizadas; irradian dentro de los pulmones para dividir segmentos, recubrir vías respiratorias y vasos y apoyar las paredes alveolares con redes fibrosas elásticas y delicadas. El apoyo multidireccional y elástico proporcionado por esta red permite al pulmón, desde los alveolos hasta las vías respiratorias de conducción, darse apoyo a sí mismo y conservar la permeabilidad de las vías respiratorias a pesar de los grandes cambios en el volumen.

El factor tensoactivo es un material complejo producido por las células alveolares tipo II y compuesto de múltiples fosfolípidos y proteínas específicas relacionadas. La presencia del factor tensoactivo que cubre la superficie epitelial alveolar disminuye considerablemente la tensión superficial, lo cual permite la expansión de los alveolos con una presión transpulmonar de distensión menor de 5 cm H<sub>2</sub>O. Sin una capa tensoactiva el incremento de la tensión superficial relacionado con la disminución del volumen alveolar durante la espiración podría colapsar los alveolos. La presión de distensión necesaria para la reexpansión de estos alveolos sería mayor que la producida por el esfuerzo ventilatorio normal. La función fisiológica del factor tensoactivo incrementa la estabilidad anatómica de los pulmones.

### Anatomía de las vías respiratorias y del epitelio

Las siguientes divisiones anatómicas de los pulmones se basan principalmente en la separación del árbol traqueo-

Componente	Volumen (mL) o masa (g)	Grosor (µm)
Gas (capacidad residual funcional)	2 400	
Tejido	900	
Sangre	400	
Pulmón	500	
Estructuras de apoyo	250	
Paredes alveolares	250 a 300	
Epitelio	60 a 80	0.18
Endotelio	50 a 70	0.10
Intersticio	100 a 185	0.22

Reproducido con autorización de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Saunders, 1994.

bronquial en las vías respiratorias de conducción, las cuales permiten el movimiento del aire desde el ambiente exterior hasta las áreas de intercambio gaseoso, y las unidades respiratorias terminales, o ácinas, que son las vías respiratorias y las estructuras alveolares asociadas que participan directamente en el intercambio gaseoso (figura 9-1). Las vías respiratorias de conducción proximales están recubiertas por epitelio ciliado columnar pseudoestratificado, se apoyan en un esqueleto cartilaginoso dentro de las paredes y contienen glándulas secretoras en la pared epitelial. El epitelio ciliado tiene una orientación uniforme de los cilios, que se agitan al unísono hacia la faringe. Esta acción ciliar, junto con la capa de moco producida por las glándulas secretoras de moco de la submucosa, aportan el mecanismo para el transporte continuo del material contaminante o excesivo hacia el exterior de los pulmones. En las vías aéreas terminales también existe músculo liso, pero al igual que las glándulas secretoras, disminuye hasta desaparecer conforme las vías respiratorias se ramifican y disminuyen de calibre en el interior del pulmón. Las vías respiratorias de conducción menores están constituidas por los bronquiolos no respiratorios. Estos se caracterizan por la pérdida del músculo liso y cartilago, y la conservación de un epitelio cuboide que puede estar ciliado y que no es un sitio de intercambio gaseoso. Los lóbulos del pulmón se dividen en lobulillos menos diferenciados, definidos como colecciones de unidades respiratorias terminales rodeados parcialmente por tabiques de tejido conjuntivo. Las unidades respiratorias terminales son la unidad fisiológica y anatómica final, con paredes de delgadas células epiteliales alveolares que permiten el intercambio gaseoso con el lecho capilar alveolar.

El sitio principal de resistencia al flujo del aire en los pulmones son los bronquios de tamaño medio (figura 9-2). En principio, esto parecería contradictorio, ya que es de esperarse que las vías respiratorias de menor calibre sean las de mayor resistencia. La ramificación repetitiva de las vías respiratorias de pequeño calibre conduce a un incremento importante en el área transversal, que en condiciones nor-

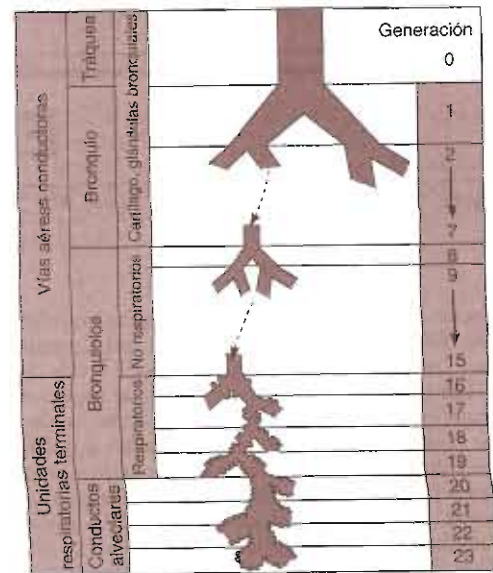


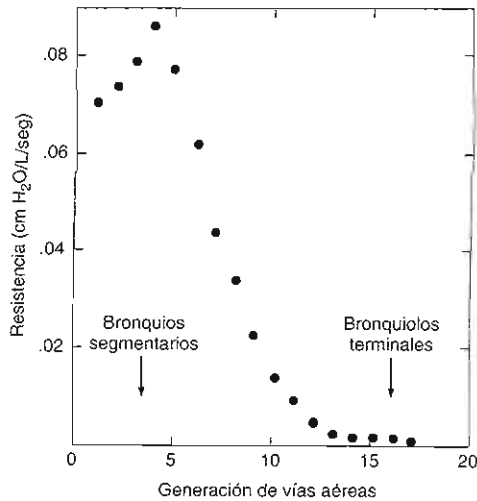
Figura 9-1. Subdivisión de las vías respiratorias de conducción y de las unidades respiratorias terminales. Esta ilustración esquemática demuestra las subdivisiones de las vías respiratorias de conducción y de las vías respiratorias de intercambio. La ramificación progresiva produce generaciones sucesivas de vías respiratorias, con inicio en la tráquea. Obsérvese que los segmentos para el intercambio gaseoso en el pulmón se encuentran sólo después de una extensa ramificación, con la disminución en el calibre de la vía respiratoria y el incremento concomitante en la superficie transversal total (figuras 9-2 y 9-3). (Modificada y reproducida con autorización de Weibel ER. *Morphometry of the Lung*. Springer, 1963. Con el amable permiso de Springer Science and Business Media.)

males no contribuye de forma importante a la resistencia en las vías respiratorias (figura 9-3). Bajo situaciones patológicas como el asma, en la cual se estrechan los bronquios menores y los bronquiolos, la resistencia se puede incrementar drásticamente.

El sistema arterial pulmonar está asociado con la ramificación del árbol bronquial en toda la extensión de los pulmones (figura 9-4). En virtud de la capacidad para regular con cuidado los calibres arterial y bronquial, el acomodo anatómico ofrece el conjunto ideal para la coordinación continua de la ventilación y la perfusión con los segmentos pulmonares.

### Sistema nervioso pulmonar

Los pulmones están completamente inervados con fibras neurales provenientes de los sistemas parasimpático (vagal), simpático, y del denominado no adrenérgico, no colinérgico (NANC). Las fibras eferentes incluyen: 1) fibras parasimpáticas con eferentes colinérgicos muscarínicos que median la broncoconstricción, vasodilatación pulmonar y secreción de la glándula mucosa; 2) fibras simpáticas cuya estimulación produce relajación del músculo liso bronquial, vasoconstricción pulmonar e inhibición de la actividad secretora glandular; y 3) el sistema NANC, que

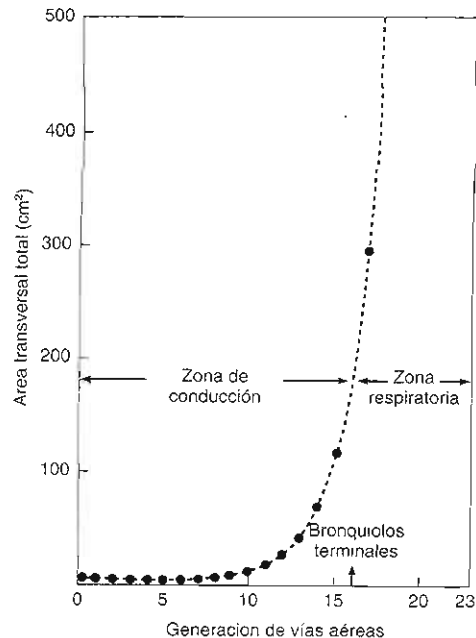


**Figura 9-2.** Localización del sitio principal de resistencia al flujo del aire. Las vías respiratorias de la segunda a la quinta generación incluyen bronquios segmentarios y grandes bronquiolos. En las personas sanas estas vías presentan la mayor resistencia al flujo del aire. Las vías respiratorias menores contribuyen relativamente poco, a pesar de su calibre menor, debido a la enorme cantidad que se acomoda en paralelo. Compárese con la figura 9-3. (Reproducida con autorización de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4th ed. Williams & Wilkins, 1990.)

múltiples transmisores involucrados, entre los cuales se incluyen el trifosfato de adenosina (ATP), el óxido nítrico (ON) y los neurotransmisores peptídicos como la sustancia P y el péptido intestinal vasoactivo (VIP). El sistema NANC participa en los eventos inhibidores, incluso la broncodilatación, y puede funcionar como el equilibrio recíproco predominante para el sistema excitador colinérgico.

Las aferentes pulmonares consisten principalmente en fibras sensoriales vagales. Estas incluyen las siguientes:

1. Fibras provenientes de los receptores broncopulmonares al estiramiento, localizados en la tráquea y bronquios proximales. La estimulación de estas fibras mediante el inflado pulmonar causa broncodilatación e incrementa la frecuencia cardíaca.
2. Fibras provenientes de los receptores que detectan irritantes, los cuales también se encuentran en las vías respiratorias proximales. La estimulación de estas fibras mediante diversos estímulos inespecíficos origina respuestas eferentes entre las que se incluyen tos, broncoconstricción y la secreción de moco.
3. Fibras C, o fibras provenientes de los receptores yuxtacapilares (J), que son terminaciones de fibras carentes de mielina que terminan en el parénquima pulmonar y en las paredes bronquiales, y responden a los estímulos mecánicos y químicos. Las respuestas reflejas relacionadas con la estimulación de las fibras C incluyen un patrón de respiración rápido y superficial, secreción de moco, tos y la disminución de la frecuencia cardíaca durante la inspiración.



**Figura 9-3.** Generación de la vía respiratoria y la superficie transversal total. Obsérvese el incremento extremadamente rápido en la superficie transversal total en la zona respiratoria (compárese con la figura 9-1), y la disminución de la resistencia como consecuencia del incremento en la superficie transversal (compárese con la figura 9-2). Como resultado, la velocidad anterógrada del gas durante la inspiración se hace muy lenta a nivel de los bronquiolos respiratorios, y la difusión del gas se convierte en el modo principal de ventilación. (Reproducida con autorización de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4th ed. Williams & Wilkins, 1990.)

## Anatomía vascular y linfática

El sistema vascular pulmonar tiene dos componentes principales: vasos pulmonares y vasos bronquiales (figura 9-4). Las arterias pulmonares son vasos con revestimiento de músculo liso que van junto con el árbol bronquial y proporcionan la perfusión para el parénquima pulmonar; son muy sensibles a la  $PO_2$  alveolar, con una respuesta vasoconstrictora notable a la hipoxia. Esto proporciona un mecanismo sensible para la conservación de la coordinación entre la perfusión alveolar y la ventilación. Las venas pulmonares, a su vez, drenan el parénquima pulmonar alveolar, pero en el tabique intralobulillar siguen un curso diferente al haz broncovascular pulmonar. Los vasos bronquiales vienen de la circulación sistémica para aportar sangre a todas las estructuras intrapulmonares, excepto al parénquima, incluso al árbol bronquial, sistema nervioso pulmonar, linfáticos pulmonares y a los tabiques de tejido conjuntivo. Las arterias bronquiales se anastomosan con los capilares de la circulación pulmonar, pero normalmente aportan poco flujo sanguíneo a la perfusión sólo de 1 a 2% de la circulación pulmonar total. Este flujo puede incrementarse en forma

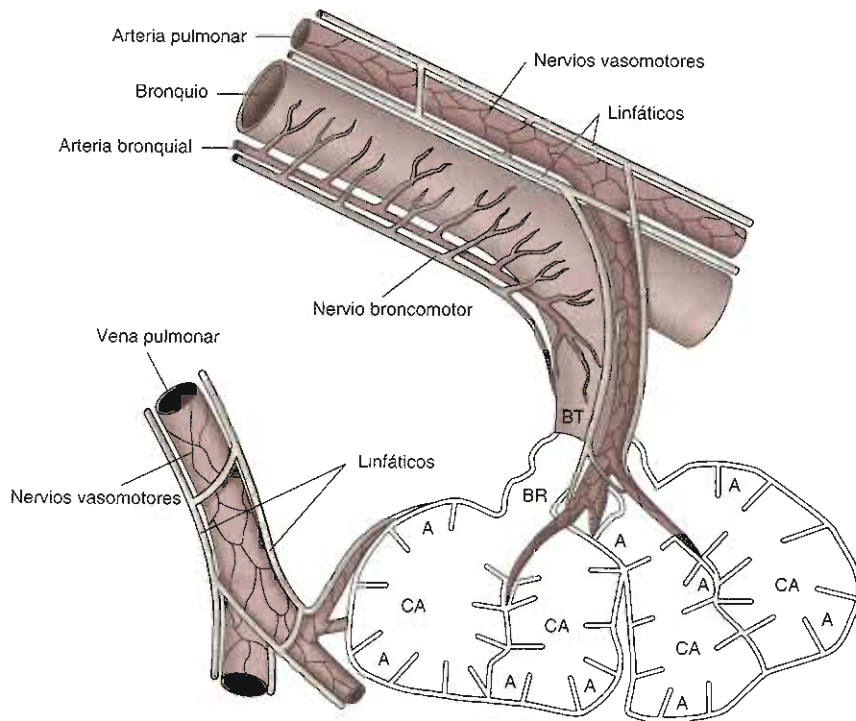


Figura 9-4. Anatomía de la vía respiratoria, vascular y linfática del pulmón. Este diagrama demuestra las relaciones generales anatómicas de las vías respiratorias y de las unidades respiratorias terminales con los sistemas vascular y linfático del pulmón. Los puntos importantes son los siguientes: 1) el sistema arterial pulmonar va adyacente al árbol bronquial, en tanto que las venas pulmonares drenantes se encuentran distantes de las vías respiratorias; 2) el suministro sanguíneo a la pared bronquial se proporciona mediante arterias bronquiales, ramas de origen arterial sistémico; 3) los linfáticos están adyacentes a los sistemas arterial y venoso y son muy abundantes en el pulmón; y 4) los linfáticos se encuentran distalmente hasta los bronquiolos respiratorios terminales, pero no penetran la pared alveolar. (A, alveolo; CA, conducto alveolar; BR, bronquiolo respiratorio; BT, bronquiolo terminal.) (Reproducida con autorización de Staub NC: *The physiology of pulmonary edema*. Hum Pathol 1970;1:419.)

notable en casos de inflamación crónica y puede ser la principal fuente de hemoptisis.

Los linfáticos pulmonares se desarrollan junto con los sistemas pulmonares vascular y de vías respiratorias. Los linfáticos se encuentran en los espacios de tejido conjuntivo de la pleura visceral, de la vaina peribroncovascular y de los tabiques interlobulilares; están tan lejanos distalmente como los bronquiolos respiratorios terminales, pero no ingresan al espacio del tejido conjuntivo de las paredes alveolares (figura 9-4). Por tanto, los líquidos que se mueven hacia el intersticio alveolar deben atravesar la corta distancia que los separa de la región de los bronquiolos terminales para lograr acceso al drenaje de los linfáticos. Las pleuras visceral y parietal contienen linfáticos. Estos vasos, en particular los linfáticos asociados con la pleura parietal, tienen la función de la depuración rápida del líquido a partir del espacio pleural.

### Estructura y función inmunitarias

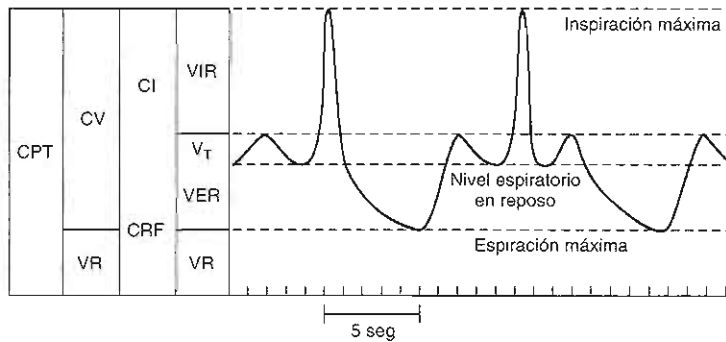
De todos los órganos del cuerpo, los pulmones tienen una única exposición a las agresiones hostiles. La venti-

lación sin ejercicio en un adulto es de aproximadamente 6 000 L de aire por día, y la cantidad se incrementa de manera sustancial con la actividad. Esta exposición a un ambiente abierto, no estéril, impone un riesgo continuo de lesiones tóxicas, infecciosas o inflamatorias. Además, la circulación pulmonar contiene el único lecho capilar en el cuerpo a través del cual en cada ciclo cardíaco debe fluir la totalidad de la sangre circulante. Como consecuencia, el pulmón es un cedazo vascular obligado y funciona como el sitio principal de defensa contra la expansión hematológica de la infección u otras influencias dañinas. La protección de los pulmones de las lesiones infecciosas y ambientales involucra un conjunto de respuestas complejas capaces de proporcionar una defensa cronometrada y exitosa contra el ataque por medio de las vías respiratorias o del lecho vascular. Como se esboza en el cuadro 9-2, conviene separar estas respuestas en dos categorías principales: protecciones física y química inespecíficas, y estructuras y acciones inmunitarias específicas; todas con un funcionamiento tal que se eviten lesión, o invasión microbiana, a las grandes superficies epitelial y vascular del pulmón.

## VOLÚMENES PULMONARES, CAPACIDADES Y ESPIROMETRÍA NORMAL

El volumen de gas en los pulmones se divide en volúmenes y capacidades que se muestran en las barras a la izquierda de la figura que sigue. Los volúmenes pulmonares son primarios: no se sobrepone entre sí. El **volumen respiratorio ( $V_r$ )** es a la cantidad de gas inhalado y espirado en cada respiración en reposo. En una persona sana de 70 kg el volumen respiratorio es de entre 350 y 400 mL. El **volumen residual (VR)** es la cantidad de gas remanente en los pulmones al final de una espiración máxima. Las capacidades pulmonares se componen de dos o más volúmenes pulmonares. La **capacidad vital (CV)** es la cantidad total de gas que puede espirarse después de una inspiración máxima y, junto con el volumen residual, constituyen la **capacidad pulmonar total (CPT)**, o la cantidad de gas en los pulmones al final de una inspiración máxima. La **capacidad residual funcional (CRF)** es la cantidad de gas en los pulmones al final de una respiración normal

en reposo. (CI, capacidad inspiratoria; VIR, volumen inspiratorio de reserva; VER, volumen espiratorio de reserva.) La espirometría de la derecha está dibujada en tiempo real. La primera respiración normal toma 5 seg, lo cual indica una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto. La maniobra de la **capacidad vital forzada (CVF)** inicia con una inspiración desde la CRF hasta la CPT (con duración de aproximadamente 1 seg) seguida de una espiración forzada desde la CRF hasta el VR (que dura casi 5 seg). La cantidad de gas espirado durante el primer segundo de esta maniobra constituye el **volumen espiratorio forzado en 1 seg (VEF<sub>1</sub>)**. Las personas normales espiran aproximadamente 80% de la CVF en este primer segundo. La **proporción del VEF<sub>1</sub>**, respecto a la CVF (referida como % de la FEV<sub>1</sub>) disminuye en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva y aumenta en aquellos con enfermedad pulmonar restrictiva.



(Modificado y reproducido con autorización de Staub NC: *Basic Respiratory Physiology*, Churchill Livingstone, 1991.)



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las funciones del tejido conjuntivo y de los sistemas tensoactivos en la función pulmonar?
- ¿Cuál es la labor de la acción ciliar del epitelio respiratorio?
- ¿Por qué los bronquios de tamaño medio, más que las vías respiratorias pequeñas, son el sitio principal de resistencia al flujo de aire en los pulmones?
- ¿Cuáles son las funciones fisiológicas de los sistemas parasimpático eferente, simpático y neural NANC del pulmón?

- ¿Cuáles son las categorías de los receptores sensoriales vagales aferentes?
- ¿Cuáles son las diversas funciones de las arterias pulmonar y bronquial?
- ¿Qué mecanismo sensorial tienen las arterias pulmonares para coordinar la perfusión alveolar con la ventilación?
- ¿Cuáles son los componentes de los sistemas de defensa inespecíficos de los pulmones?
- ¿Cuáles son los componentes humorales y celulares del sistema de defensa inmunitario específico de los pulmones?



Cuadro 9-2. Defensas del pulmón

- I. Defensas inespecíficas
1. Depuración
    - a. Tos
    - b. Movimiento mucociliar
  2. Secreciones
    - a. Traqueobronquial (moco)
    - b. Alveolar (factormtensoactivo)
    - c. Componentes celulares (lisozima, complemento, proteínas de factor tensoactivos, defensas)
  3. Defensas celulares
    - a. No fagocitarias
      - Epitelio de la vía respiratoria de conducción
      - Epitelio respiratorio terminal
    - b. Fagocitarias
      - Fagocitos sanguíneos (monocitos)
      - Fagocitos tisulares (macrófagos alveolares)
  4. Defensas bioquímicas
    - a. Inhibidores de la proteinasa (inhibidor de la  $\alpha$  antitripsina, inhibidor de la leucoproteasa secretora)
    - b. Antioxidantes (p. ej., transferrina, lactoferrina, glutatión, albúmina)
- II. Defensas inmunitarias específicas
1. Mediadas por anticuerpo (respuestas inmunitarias dependientes del linfocito B)
    - a. Inmunoglobulina secretora (IgA)
    - b. Inmunoglobulinas séricas
  2. Presentación de antígeno a los linfocitos
    - a. Macrófagos y monocitos
    - b. Células dendríticas
    - c. Células epiteliales
  3. Respuestas inmunitarias mediadas por célula (dependientes de linfocito T)
    - a. Mediadas por citocina
    - b. Citotoxicidad celular directa
  4. Respuestas inmunitarias celulares no linfocitarias
    - a. Dependientes de célula cebada
    - b. Dependientes de eosinófilo

## FISIOLOGÍA

En estado de reposo, el pulmón toma 4 L/min de aire y 5 L/min de sangre; dirige ambos entre sí en un espacio de 0.2  $\mu$ m y en seguida los regresa a sus respectivas reservas. Con ejercicio máximo, el flujo puede incrementarse hasta 100 L/min de ventilación y 25 L/min de gasto cardiaco. De esta manera, los pulmones realizan su principal función de integrar el oxígeno disponible al metabolismo tisular y retirar el principal producto secundario de dicho metabolismo, el bióxido de carbono. Los pulmones llevan a cabo esta tarea en gran parte sin control consciente, al tiempo que conservan la  $P_{aCO_2}$  dentro de una tolerancia de 5%. Esto constituye un magnífico logro evolutivo de ingeniería y de control neural.

## Propiedades estáticas: distensibilidad y recuperación elástica

El pulmón conserva su parénquima en extremo delgado en una enorme superficie mediante una intrincada arquitectura de apoyo de fibras de colágeno y elastina. Anatómicamente, como red fisiológica y funcionalmente, el pulmón es un órgano elástico.

Los pulmones se insuflan y retraen en respuesta a los cambios en el volumen de la caja torácica semirrígida en la cual están suspendidos. Una analogía sería inflar unos fuelles de herrero con un jalón para separar las asas, lo cual incrementa el volumen de los fuelles, disminuye la presión y produce el ingreso del aire. El aire ingresa al pulmón cuando la presión en el espacio pleural disminuye por la expansión de la pared torácica. El volumen de aire que ingresa a los pulmones depende del cambio en la presión pleural y del distensibilidad del sistema respiratorio, que es una propiedad elástica intrínseca que correlaciona un cambio en el volumen con un cambio en la presión. Tanto la distensibilidad de la pared torácica como de los pulmones contribuyen a la distensibilidad del sistema respiratorio (figura 9-5). La distensibilidad de la pared torácica no cambia de manera significativa con el volumen torácico, al menos dentro del intervalo fisiológico. La distensibilidad de los pulmones varía en proporción inversa con el volumen pulmonar. En la capacidad residual funcional (CRF), los pulmones tienen

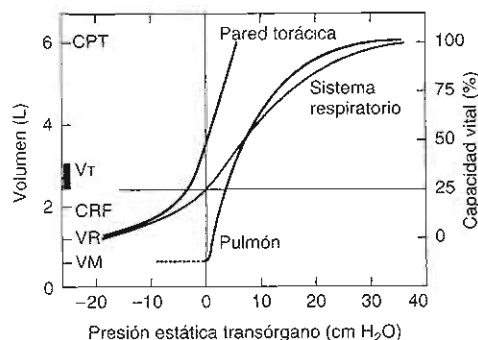


Figura 9-5. Interacción de las propiedades presión-volumen de los pulmones y de la pared torácica. El volumen pulmonar en reposo (la capacidad residual funcional [CRF]) representa el punto en el cual las recuperaciones elásticas del pulmón (tendencia a colapsarse hacia adentro) y de la pared torácica (tendencia a estirarse hacia fuera) están exactamente equilibradas. Mediante la referencia a este diagrama también se pueden definir otros volúmenes pulmonares. La capacidad pulmonar total (CPT) es el punto en el cual los músculos inspiratorios no pueden generar suficiente fuerza para sobrepasar las recuperaciones elásticas de los pulmones y de la pared torácica. El volumen residual (VR) es el punto en el cual los músculos espiratorios no pueden generar suficiente fuerza para sobrepasar la recuperación elástica de la pared torácica. La distensibilidad se calcula al tomar la inclinación de estas interrelaciones presión-volumen respecto a un volumen específico. Obsérvese que el consentimiento de los pulmones es mayor con menores volúmenes pulmonares, pero disminuye considerablemente por arriba de 66% de la capacidad vital. (Reproducida con autorización de Staub NC: *Basic Respiratory Physiology*. Churchill Livingstone, 1991.)

un gran distensibilidad, aproximadamente 200 mL por cm H<sub>2</sub>O; por tanto, una disminución de 5 cm H<sub>2</sub>O en la presión del espacio pleural jalará una inspiración de 1 L.

La tendencia de un cuerpo deformable para regresar a su forma original se conoce como recuperación elástica. La recuperación elástica de la pared torácica está determinada por la forma y estructura de la caja torácica. A la recuperación elástica del pulmón contribuyen dos componentes. El primero es la elasticidad tisular; el segundo se relaciona con las fuerzas necesarias para cambiar la forma de la interfase aire-líquido del alveolo (figura 9-6). La expansión de los pulmones demanda sobrepasar las fuerzas de superficie locales, que son directamente proporcionales a la tensión superficial local. Esta es una propiedad física que refleja la mayor atracción entre las moléculas de un líquido que entre las moléculas de dicho líquido y el gas adyacente. En la interfase aire-líquido del pulmón, las moléculas de agua de la interfase se atraen con mayor fuerza entre sí que hacia el aire por encima de ellas. Esto crea una fuerza neta que jala las moléculas de agua para juntarlas en el plano de la interfase. Si la interfase se estira en una superficie curva, la fuerza actúa para colapsar la curva. La ley de Laplace cuantifica esta fuerza: la presión necesaria para conservar abierta la curva (en este caso representada por una esfera) es directamente proporcional a la tensión superficial en la interfase e inversamente proporcional al radio de la esfera (figura 9-7).

El factor tensoactivo es una mezcla de fosfolípido (predominantemente dipalmitoilfosfatidilcolina [DPPC])

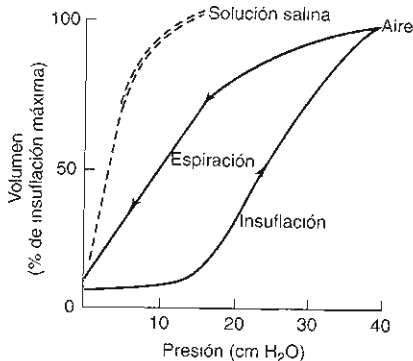


Figura 9-6. El efecto de las fuerzas de superficie sobre la distensibilidad pulmonar: un experimento sencillo para demostrar el efecto de la tensión superficial en la interfase aire-líquido de los pulmones extraídos de un gato. Al insuflarlos con solución salina no existen fuerzas de superficie que sobrepasen y los pulmones presentan más distensibilidad y no demuestran diferencia (histeresis) entre las curvas de insuflado y espiración. Al insuflarlos, en todos los volúmenes se requiere mayor la presión necesaria para distenderlos. La diferencia entre las dos situaciones representa la contribución de las fuerzas de superficie. También existe una histeresis pronunciada que refleja el factor tensoactivo reclutado en el líquido alveolar durante la insuflación y este líquido disminuye en seguida las fuerzas de superficie durante la espiración (Des). (Reproducida con autorización de Morgan TE. Pulmonary surfactant. N Engl J Med 1971;284:1185.)

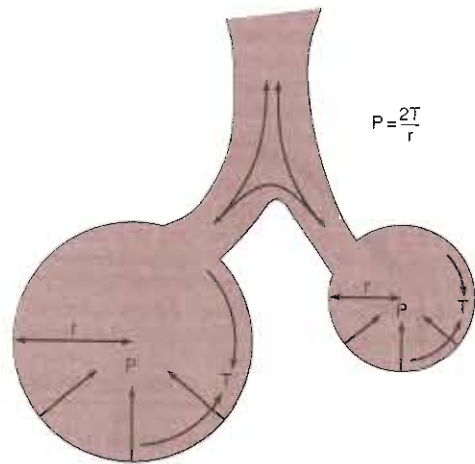
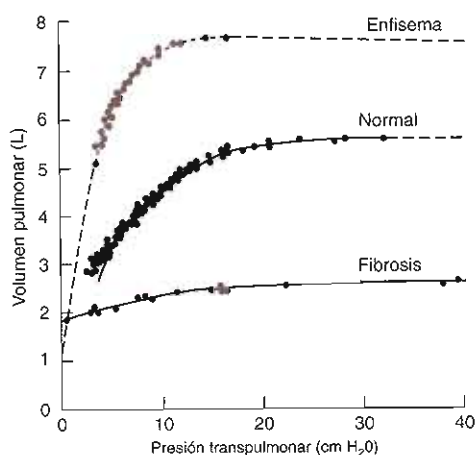


Figura 9-7. Importancia de la tensión superficial. Si dos alveolos conectados tienen la misma tensión superficial, a menor radio es mayor la presión que tiende a colapsar la esfera. Esto podría dar lugar a inestabilidad alveolar en la cual las unidades menores se vaciarían en las mayores. Por lo general, los alveolos no tienen la misma tensión superficial debido a que, por la presencia del factor tensoactivo, las fuerzas de superficie varían de acuerdo con la superficie. Toda vez que la concentración relativa del factor tensoactivo en la capa superficial de la esfera se incrementa conforme disminuye el radio de la esfera, el efecto de dicho factor tensoactivo se incrementa con menores volúmenes pulmonares. Esto tiende a contrarrestar el incremento en la presión necesaria para conservar abiertos los alveolos durante la disminución del volumen pulmonar, y agrega estabilidad a los alveolos, los cuales de otra manera tenderían a colapsarse unos en otros. Por tanto, el factor tensoactivo, además de otras funciones, protege contra el colapso regional de las unidades pulmonares, estado conocido como atelectasia. (r, radio del alveolo; T, tensión superficial; P, presión del gas.)

y proteínas. Estas moléculas hidrófobas desplazan las moléculas de agua a partir de la interfase aire-líquido y, por tanto, disminuyen la tensión superficial. Esta disminución tiene tres consecuencias fisiológicas: primera, disminuye la presión de recuperación elástica de los pulmones y, por tanto, también la presión necesaria para insuflarlos; esto reduce el trabajo respiratorio. Segunda, permite que las fuerzas superficiales varíen con la superficie alveolar y así promueve la estabilidad alveolar y protege contra la atelectasia (figura 9-7). Tercera, limita la disminución de la presión hidrostática en el intersticio pericapilar producida por la tensión superficial; esto disminuye las fuerzas promotoras de la trasudación de líquido y la tendencia a la acumulación del edema intersticial.

Los estados patológicos pueden resultar de los cambios en la recuperación elástica pulmonar relacionada con incremento en la distensibilidad (enfisema), o disminución de éste (fibrosis pulmonar; figura 9-8), o de una alteración del factor tensoactivo con incremento en las fuerzas superficiales (síndrome de insuficiencia respiratoria del lactante [SIRL]).



**Figura 9-8.** Curvas presión-volumen espiratorias en reposo en personas sanas y en pacientes con enfisema y fibrosis pulmonar. En el enfisema, la anomalía fisiológica subyacente consiste en un incremento drástico de distensión pulmonar. Tales pacientes tienden a respirar a volúmenes pulmonares muy altos. Los pacientes con fibrosis pulmonar tienen pulmones sin distensibilidad y respiran a volúmenes pulmonares bajos. (Modificada y reproducida con autorización de Pride NB, Mackem PT: Lung mechanics in disease. En: Vol III, Part 2, de *Handbook of Physiology*, Section 3. Respiratory System. Fishman AP [editor]. The American Physiological Society, 1986.)

### Propiedades dinámicas: flujo y resistencia

La insuflación de los pulmones debe sobrepasar tres fuerzas que se le oponen: recuperación elástica, que incluye las fuerzas superficiales; inercia del sistema respiratorio; y resistencia al flujo del aire. Como la inercia es insuficiente, el trabajo de la respiración puede dividirse en trabajo para sobrepasar las fuerzas elásticas y trabajo para sobrepasar la resistencia al flujo.

La resistencia al flujo depende de la naturaleza de éste. Bajo condiciones de flujo laminar o de chorro, la resistencia se describe mediante la ecuación de Poiseuille: la resistencia es directamente proporcional a la longitud de la vía respiratoria y a la viscosidad del gas e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio. Una disminución de la mitad en el radio de la vía respiratoria incrementa 16 veces la resistencia de dicha vía. Por tanto, y bajo condiciones de flujo laminar, el calibre de la vía respiratoria es el determinante principal de la resistencia. Bajo condiciones de flujo turbulento, la presión de conducción necesaria para lograr una velocidad de flujo determinada es proporcional al cuadrado de la velocidad de flujo. El flujo turbulento también depende de la densidad del gas, pero no de su viscosidad.

La mayor parte de la resistencia normal a la inspiración se origina en los bronquios de tamaño medio y no en los bronquiolos menores (figura 9-2). Existen dos razones principales para este hallazgo contrario a la razón. Primera, el flujo de aire en el pulmón normal no es laminar, sino turbulento, al menos desde la boca hasta las pequeñas vías

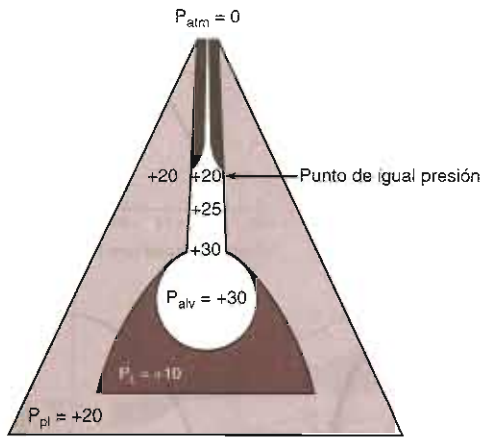
respiratorias periféricas. Por tanto, en los lugares en que el flujo es mayor (en los bronquios segmentarios y subsegmentarios), la resistencia depende sobre todo de las velocidades de flujo. Conforme se llega a los bronquiolos terminales, se presenta una transición al flujo laminar como consecuencia del incremento en la superficie transversal y de la disminución en las velocidades del flujo (figura 9-3). En los bronquiolos respiratorios y en los alveolos no existe flujo masivo de gas, y el movimiento de éste tiene lugar mediante difusión. En las pequeñas vías respiratorias periféricas el calibre de éstas es el determinante principal de la resistencia. El calibre de las vías respiratorias periféricas es muy pequeño, pero la reiterada ramificación crea una cantidad muy grande de vías respiratorias pequeñas acomodadas en paralelo. Su resistencia se suma de manera recíproca y, bajo condiciones normales, hace que su contribución a la resistencia total de la vía respiratoria sea menor.

La resistencia de la vía respiratoria la determinan varios factores. Muchos estados patológicos afectan el tono del músculo liso bronquial y producen broncoconstricción, lo que origina un estrechamiento anormal de las vías respiratorias. Éstas también pueden estrecharse por hipertrofia (bronquitis crónica) o infiltración (sarcoidosis) de la mucosa. Desde el punto de vista fisiológico, la tracción radial del intersticio pulmonar apoya las vías respiratorias e incrementa el calibre de éstas conforme aumenta el volumen pulmonar. A la inversa, conforme disminuye el volumen pulmonar, también lo hace el calibre de la vía respiratoria, y se incrementa la resistencia al flujo de aire. Los pacientes con obstrucción al flujo de aire a menudo inspiran a partir de grandes volúmenes pulmonares en un esfuerzo por maximizar la recuperación elástica pulmonar; esto apoya un calibre mayor de la vía respiratoria y, por tanto, minimiza la resistencia.

El análisis desde el punto de vista de los flujos laminar y turbulento supone que las vías respiratorias son tubos rígidos; en realidad son sumamente comprimibles; subyace el importante fenómeno del esfuerzo independiente del flujo, antigua observación clínica en la cual las velocidades del flujo del aire durante la espiración pueden incrementarse con el esfuerzo sólo hasta cierto punto. Más allá de este punto, los incrementos subsiguientes en el esfuerzo no incrementan las velocidades del flujo. La explicación de este fenómeno radica en el concepto de un punto de equilibrio en la presión.

La presión pleural por lo común es negativa (subatmosférica) a lo largo de una respiración tranquila. La presión peribronquiolar que rodea a las vías respiratorias de conducción refleja la presión pleural. Por tanto, durante la respiración tranquila las vías respiratorias están rodeadas de una presión negativa que ayuda a conservarlas abiertas. Durante la espiración forzada es posible que las presiones pleural y peribronquiolar se vuelvan positivas. En este caso, las vías respiratorias están rodeadas por una presión positiva. El punto de presión igual tiene lugar cuando la presión en el interior de la vía iguala a la presión peribronquiolar circundante, lo cual causa la inestabilidad y posible colapso de la vía respiratoria (figura 9-9).

El punto de equilibrio en la presión no es un sitio anatómico, sino un resultado funcional que ayuda a esclarecer diferentes mecanismos de la obstrucción del flujo del aire.



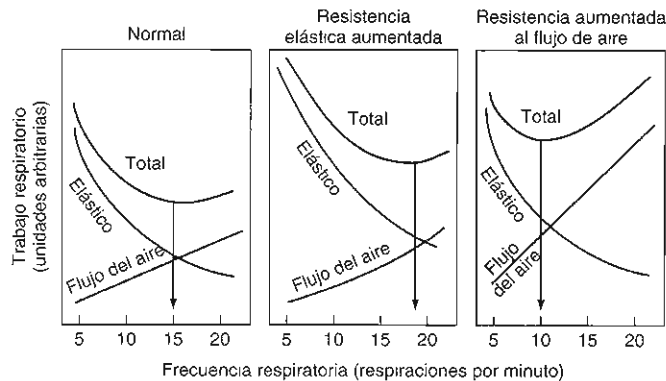
**Figura 9-9.** Concepto del punto de igual presión. Para que el aire fluya a través del tubo, debe haber una diferencia de presión entre los dos extremos. En el caso de la espiración forzada con la glotis abierta, esta presión de conducción es la diferencia entre la presión alveolar (la suma de la presión pleural y presión por la recuperación elástica pulmonar) y la presión atmosférica (considerada igual a 0). La resistencia friccional disminuye en esta presión de conducción a lo largo de la longitud de las vías respiratorias de conducción. En el mismo punto, la presión de conducción puede igualar a la presión pleurobronquial circundante; en este caso, la presión transmural neta es 0. Esto define el punto de presión igual. Corriente abajo (hacia la boca), a partir del punto de igual presión, la presión en el exterior de la vía respiratoria es mayor que la presión de conducción en el interior de la vía respiratoria. Esta presión negativa neta tiende a colapsar la vía respiratoria y provoca una compresión dinámica. A mayor fuerza con la que se espira, mayor el incremento en la presión que se suma a las vías respiratorias colapsables. El flujo se hace independiente del esfuerzo. ( $P_{pl}$ , presión pleural;  $P_L$ , presión de recuperación elástica pulmonar;  $P_{alv}$ , presión alveolar;  $P_{atm}$ , presión atmosférica.)

Como la presión conductora del flujo de aire espiratorio es la recuperación elástica del pulmón, una disminución en ésta interrumpe el flujo con volúmenes pulmonares mayores. Los pacientes con enfisema pierden la recuperación elástica pulmonar y pueden presentar un flujo espiratorio muy deteriorado, incluso con vías respiratorias de calibre normal. Por el contrario, un incremento en la presión de recuperación se opone a la compresión dinámica. Los pacientes con fibrosis pulmonar presentan velocidades de flujo anormalmente grandes, a pesar de volúmenes pulmonares muy disminuidos. La presencia de patología en las vías respiratorias fortalece la caída de la presión a lo largo de las vías respiratorias y puede generar un punto de equilibrio de presión con grandes volúmenes pulmonares.

### Trabajo respiratorio

La cantidad de energía necesaria para conservar los músculos respiratorios durante la respiración tranquila es poca, casi 2% del consumo basal de oxígeno. En los humanos, el incremento de la ventilación consume poco oxígeno hasta que la ventilación alcanza 70 L/min. En los pacientes con enfermedad pulmonar, los requerimientos de energía son mayores en el reposo y se incrementan drásticamente con el ejercicio. Las personas con enfisema pueden estar incapacitadas para incrementar la ventilación más allá de un factor de 2, debido a que el costo de oxígeno de la respiración excede el oxígeno adicional que queda disponible para el cuerpo.

Una ventilación por minuto constante se puede lograr mediante múltiples combinaciones de frecuencia respiratoria y volumen respiratorio. Los dos componentes del trabajo respiratorio, fuerzas elásticas y resistencia al flujo de aire, se afectan de maneras opuestas mediante los cambios en la frecuencia y profundidad de la respiración. La resistencia elástica se minimiza mediante una respiración rápida y superficial y las fuerzas de resistencia lo hacen mediante un volumen respiratorio lento y largo. La figura 9-10



**Figura 9-10.** Reducción del trabajo respiratorio. Estos diagramas dividen el trabajo respiratorio total durante la misma ventilación por minuto, en los componentes elástico y de resistencia. En los estados patológicos en los cuales se incrementan las fuerzas elásticas (p. ej., fibrosis pulmonar), el trabajo respiratorio total se reduce mediante una respiración rápida y superficial; con el incremento de la resistencia al flujo del aire (p. ej., bronquitis crónica), el trabajo respiratorio total se reduce mediante una respiración lenta y profunda. (Reproducida con autorización de JF. Nunn's Respiratory Physiology, 4th ed. Butterworth-Heinemann, 1993.)

muestra cómo se pueden sumar estos dos componentes para proporcionar un trabajo total respiratorio con diferentes frecuencias a una ventilación por minuto constante. El punto de calibración para la respiración es el punto en el cual se minimiza el trabajo total respiratorio. En los humanos sanos esto tiene lugar con una frecuencia de unas 15 respiraciones por minuto. Este patrón se altera en las diferentes enfermedades para compensar la anomalía fisiológica subyacente.

### Distribución de la ventilación y perfusión

El aire inspirado no se distribuye por igual a todas las regiones del pulmón. En individuos sanos, esto se debe principalmente a la geometría fractal de la ramificación repetitiva de las vías respiratorias y vasos, y al efecto de la gravedad sobre la presión pleural. Ésta varía del vértice a la base del pulmón en casi  $0.25 \text{ cm H}_2\text{O/cm}$ , y es más negativa en el vértice y más positiva en la base. En la posición en decúbito dorsal el efecto cambia a una distribución anteroposterior, y disminuye en gran medida (aunque no desaparece) con gravedad 0.

La ventilación regional depende de la presión pleural regional (figura 9-11). La presión pleural más negativa en el vértice pulmonar produce mayor expansión de los alveolos capilares. Dada la forma de la curva presión-volumen pulmonar, la distensibilidad pulmonar es mayor con volúmenes pulmonares menores, y la ventilación se distribuye de preferencia en los lóbulos inferiores durante la CRF.

El flujo sanguíneo pulmonar es un sistema de baja presión que funciona en un campo gravitatorio a lo largo de 30 cm verticales; su distribución a los pulmones no es uniforme bajo condiciones de reposo; en la posición erecta existe un incremento lineal desde el vértice hasta la base del pulmón. En la figura 9-12 se esbozan los detalles de la distribución.

El flujo sanguíneo se regula mediante múltiples factores adicionales a la gravedad. El más importante es la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Las células del músculo liso en las arteriolas pulmonares son sensibles a la  $\text{PO}_2$  alveolar (mucho más que a la  $\text{PO}_2$  arterial). Conforme disminuye la  $\text{PO}_2$  alveolar, se presentan constricción arteriolar, un incremento en la resistencia local al flujo, y la redistribución de éste hacia las regiones con  $\text{PO}_2$  alveolar mayor. Éste es un mecanismo en extremo eficaz cuando está regionalizado. Cuando afecta menos de 20% de la circulación pulmonar puede disminuir, en gran medida el flujo sanguíneo local sin un incremento importante en la presión arterial pulmonar promedio. La hipoxia alveolar generalizada provoca hipertensión pulmonar.

### Coordinación entre ventilación y perfusión

La labor funcional de los pulmones es poner al aire ambiental en estrecha proximidad con la sangre circulante para permitir el intercambio gaseoso mediante simple difusión. Para lograr esto, el aire y la sangre deben dirigirse al mismo tiempo hacia el mismo lugar. En otras palabras,

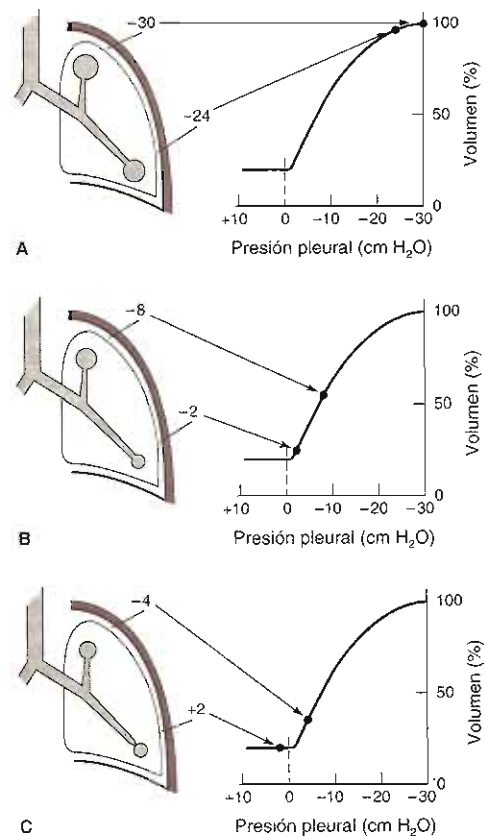
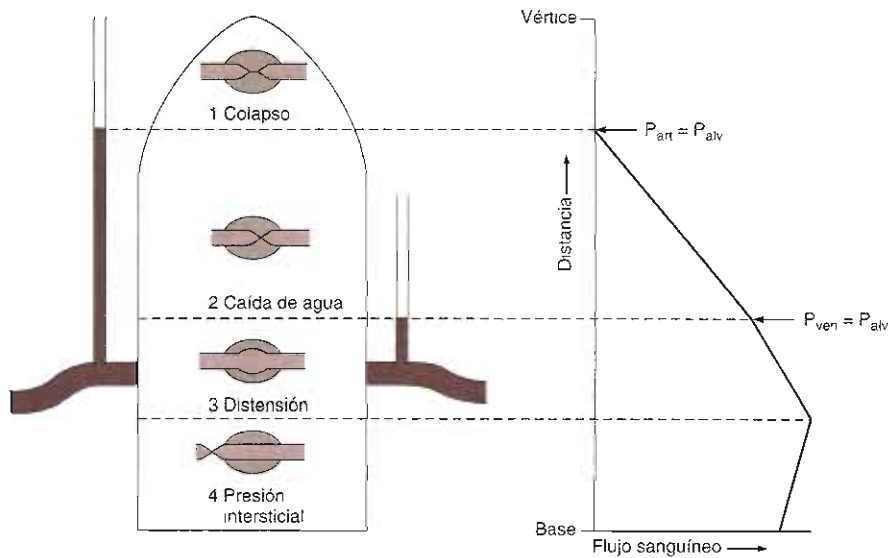


Figura 9-11. Distribución de la ventilación con diferentes volúmenes pulmonares. Los efectos de la gravedad y del peso del pulmón afectan la presión pleural negativa hacia el vértice del pulmón. El efecto de este cambio en la presión incrementa la expansión de los alveolos apicales. A: Capacidad pulmonar total. Con volúmenes pulmonares grandes se aplanan la curva de la distensibilidad pulmonar; los alveolos se expanden casi por igual debido a que las diferencias de presión producen pocos cambios en el volumen pulmonar. B: Capacidad residual funcional. Durante la respiración en reposo, los lóbulos inferiores quedan en la parte más alta de la curva presión-volumen. Este incremento en la distensibilidad a volúmenes menores explica por qué la ventilación en la CRF se distribuye preferentemente en los lóbulos inferiores. C: VR. Por debajo de la capacidad residual funcional (CRF) pueden quedar unidades pulmonares dependientes expuestas a presiones pleurales positivas. Estas unidades pueden colapsar y dar lugar a regiones pulmonares profundas pero no ventiladas. (Modificada y reproducida con autorización de Murray JF: *The Normal Lung*. 2nd ed. Saunders, 1986.)

deben parearse ventilación y perfusión. En la mayor parte de las anomalías en el intercambio de  $\text{O}_2$  y de  $\text{CO}_2$  subyace una insuficiencia en el pareado de la ventilación con la perfusión, o una disparidad  $\dot{V}/\dot{Q}$ .

En personas sanas, la ventilación típica por minuto en reposo es de 6 L/min. Aproximadamente 33% de esta cantidad llena las vías respiratorias de conducción y el espacio muerto o desperdicio ventilatorio. Por tanto, la



**Figura 9-12.** Efecto de una presión hidrostática cambiante sobre la distribución del flujo sanguíneo pulmonar. El flujo sanguíneo capilar en las diferentes regiones del pulmón está regido por tres presiones: presión arterial pulmonar, presión venosa pulmonar y presión alveolar. La presión arterial pulmonar debe ser mayor que la presión venosa pulmonar para conservar la perfusión anterógrada; por tanto, existen tres posibles arreglos de estas variables. **Zona 1:**  $P_{alv} > P_{art} > P_{ven}$ . No existe perfusión capilar en las partes en las cuales la presión alveolar es mayor que la presión de perfusión capilar. Aunque la presión alveolar normalmente equivale a 0, esto sólo acontece cuando la presión arterial pulmonar es menor que la distancia vertical a partir de la arteria pulmonar. **Zona 2:**  $P_{art} > P_{alv} > P_{ven}$ . La presión arterial pulmonar excede la presión alveolar, pero la presión alveolar excede la presión venosa pulmonar. La presión de conducción a lo largo del capilar se disipa por la resistencia al flujo hasta que la presión transmural se hace negativa y acontece la compresión. Por tanto, esta zona de colapso regula el flujo, que es intermitente y depende de las fluctuaciones en las presiones venosas pulmonares. **Zona 3:**  $P_{art} > P_{ven} > P_{alv}$ . El flujo es independiente de la presión alveolar debido a que la presión venosa pulmonar excede la presión atmosférica. **Zona 4:** Zona de compresión extraalveolar. En las regiones pulmonares declives la presión intersticial pulmonar puede exceder a la presión arterial pulmonar. En este caso, el flujo capilar se determina mediante la compresión de los vasos extraalveolares. El lado derecho del diagrama muestra una distribución casi continua del flujo sanguíneo a partir del vértice pulmonar hacia la base, para demostrar que en el pulmón normal no existen zonas discretas. El pulmón humano normal en CRF mide 30 cm en sentido vertical; la mitad de esta distancia queda por arriba de la arteria pulmonar y de la aurícula izquierda, y las presiones arteriales pulmonares representativas son de 33/11 cm H<sub>2</sub>O, con un promedio de 19 cm H<sub>2</sub>O. Por tanto, en los humanos el pie no existe una zona 1 fisiológica, excepto quizá en la diástole tardía. La presión auricular izquierda promedia 11 cm H<sub>2</sub>O y es suficiente para crear condiciones de una zona 3 en los dos tercios de la distancia del corazón hasta el vértice. Sin embargo, en pacientes bajo ventilación mecánica con presión positiva, la presión alveolar no es la atmosférica. Bajo condiciones de presión positiva al final de la espiración (PPFE), la  $P_{alv}$  puede ser tan grande como entre 15 y 20 cm H<sub>2</sub>O. Esto posiblemente cambie por completo la distribución del flujo sanguíneo pulmonar. (Reproducida con autorización de Murray JF: *The Normal Lung*, 2nd ed. Saunders, 1986.)

ventilación alveolar en reposo es de casi 4 L/min, en tanto que el flujo sanguíneo en la arteria pulmonar es de 5 L/min. Esto da una proporción general de la ventilación con la perfusión de 0.8. Como se mencionó antes, ni la ventilación ni la perfusión están distribuidas de manera homogénea. En reposo, ambas se distribuyen preferentemente hacia las regiones superiores, aunque el incremento en el flujo dependiente de la gravedad se hace más notable en la perfusión que en la ventilación. De aquí que la proporción entre ventilación y perfusión sea mayor en el vértice y menor en la base (figura 9-13).

Las alteraciones en la distribución de las proporciones de índices ventilación-perfusión son muy importantes y señalan el deterioro funcional en muchos estados patológicos. La distribución puede favorecer índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos, con el caso extremo en el espacio muerto alveolar (ventilación sin perfusión, o  $\dot{V}/\dot{Q} = \infty$ ); o puede favorecer índices  $\dot{V}/\dot{Q}$

bajos con el caso extremo en una derivación (perfusión sin ventilación,  $\dot{V}/\dot{Q} = 0$ ). Estos dos cambios afectan de diferente manera la función respiratoria.

Alrededor de 33% de la ventilación por minuto en reposo en personas sanas sirve para llenar las principales vías respiratorias de conducción. Esto constituye el espacio muerto anatómico; representa la ventilación en las porciones que no participan en el intercambio gaseoso. Si las regiones pulmonares de intercambio gaseoso están ventiladas, pero no perfundidas, como puede acontecer en la embolia pulmonar o en diversas variantes de la enfermedad vascular pulmonar, estas regiones tampoco funcionan en el intercambio gaseoso. Estas regiones se mencionan como espacio muerto alveolar, o desperdicio ventilatorio (figura 9-14, panel inferior). Por tanto, desde el punto de vista funcional, un porcentaje del trabajo respiratorio apoya una ventilación que no participa en el intercambio gaseoso, y

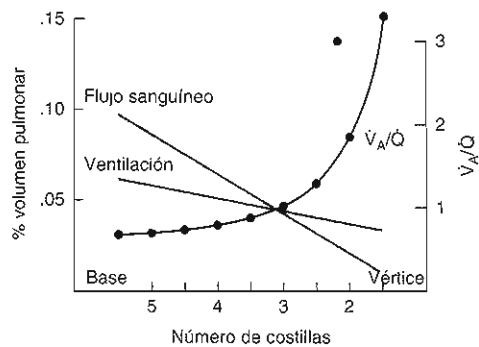


Figura 9-13. Distribución cambiante de la ventilación y perfusión en el pulmón erecto. Las dos líneas rectas reflejan los incrementos progresivos en la ventilación y perfusión. La inclinación es mayor en la perfusión. Por tanto, la proporción entre ventilación y perfusión es menor en la base y mayor en el vértice. (Reproducida con autorización de West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 4th ed. Williams & Wilkins, 1990.)

de esta manera disminuye la eficiencia general de la ventilación. En ausencia de compensación respiratoria, un incremento en el espacio muerto alveolar producirá trastornos en la  $PO_2$  y en la  $PCO_2$  arteriales: disminuirá la  $PaO_2$  y aumentará la  $Paco_2$ . Sin embargo, como el centro del control respiratorio es muy sensible a los cambios pequeños en la  $Paco_2$ , la respuesta más frecuente a un incremento en el desperdicio ventilatorio es un incremento en la ventilación por minuto total que conserva la  $Paco_2$  casi constante. La  $PaO_2$  es normal o puede disminuir con una gran fracción de desperdicio ventilatorio. La  $A-a \Delta PO_2$  se incrementa (véase después).

La derivación acontece cuando se elimina la ventilación, pero continúa la perfusión, como puede suceder en el pulmón atelectásico o en las regiones pulmonares en consolidación (alveolos llenos con líquido o con detritos infectados) (figura 9-14, panel medio). Una derivación de derecha a izquierda de esta naturaleza permite el paso de la sangre venosa mezclada a la circulación arterial sistémica sin entrar en contacto con el gas alveolar. Por lo general, esto disminuye en la  $PO_2$  y la  $PCO_2$ . La razón se puede observar en el diagrama: la unidad respiratoria restante está relativamente sobreventilada respecto de su flujo sanguíneo (flecha gruesa).

La hiperventilación de algunas regiones pulmonares puede compensar una derivación a través de otras regiones, pero sólo respecto a un posible aumento en la  $PCO_2$  y no para la disminución en la  $PO_2$ . La razón directa es que el contenido de  $CO_2$  de la sangre se correlaciona de manera lineal, y es inversamente proporcional a la ventilación alveolar. El incremento en la ventilación de una unidad respiratoria puede disminuir el contenido de  $CO_2$  de la sangre que abandona dicha unidad. El contenido del  $CO_2$  de la mezcla corresponde al promedio de dos unidades. Como la  $PCO_2$  es directamente proporcional al contenido de  $CO_2$ , la disminución del contenido de éste en las unidades hiperventiladas compensa la falta de ventilación en el espacio muerto.

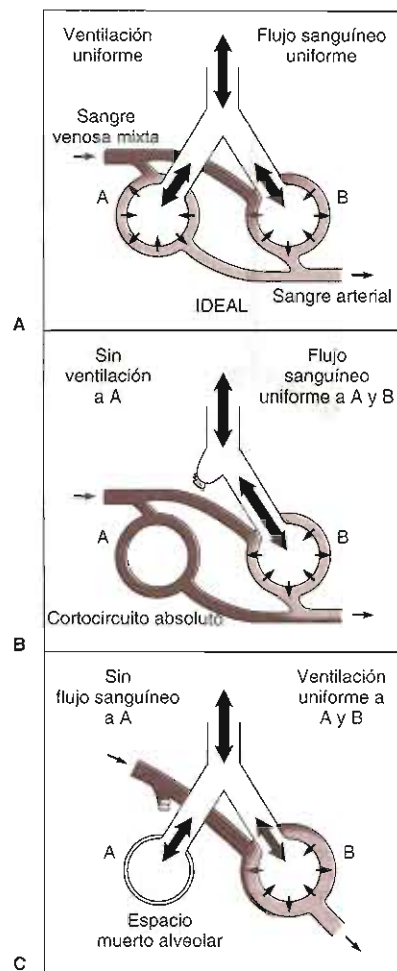


Figura 9-14. Tres modelos de la interrelación entre ventilación y perfusión. En esta representación esquemática, los círculos representan unidades respiratorias, con tubos que muestran las vías respiratorias de conducción. Los conductos a color representan el flujo sanguíneo pulmonar, que ingresa a los lechos capilares como sangre venosa mezclada (oscuro) y abandona éstos como sangre arterial (claro). Las flechas gruesas muestran la distribución del gas inspirado; las pequeñas, la difusión del  $O_2$  y del  $CO_2$ . En el caso ideal (A), la  $PO_2$  y la  $PCO_2$  son idénticas a la salida de ambas unidades. Véase B y C. Véase texto para los detalles. (Reproducida con autorización de Comroe J: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

El contenido de  $O_2$  de la sangre no se relaciona linealmente con la ventilación alveolar (figura 9-15). La curva sigmoide de la disociación hemoglobina-oxígeno indica que la sangre está casi saturada al máximo con el oxígeno en la ventilación basal. El incremento de la ventilación en una unidad respiratoria no incrementa de modo significativo el contenido de  $O_2$  en la sangre que abandona tal unidad. El contenido de  $O_2$  en la sangre que sale de una región con  $V/Q$  bajo corresponde al promedio entre el

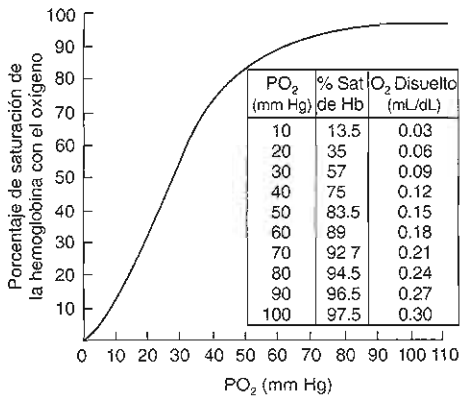


Figura 9-15. Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. pH 7.40, temperatura 38 °C. (Reproducida con autorización de Comroe JH Jr et al.: *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function*, 2nd ed. Year Book, 1962.)

contenido de oxígeno en la sangre normal y el contenido en la sangre desaturada de la derivación. El menor contenido de oxígeno en la mezcla tiende a quedar en la porción inclinada de la curva de disociación hemoglobina-oxígeno. El resultado consiste en que disminuciones moderadas en el contenido de oxígeno provocan grandes disminuciones en la PO<sub>2</sub>.

La disparidad ventilación/perfusión por lo general se presenta entre los extremos de la derivación y del desper-

dicio ventilatorio. El efecto de los cambios en la distribución de los índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  sobre los gases de la sangre arterial se puede predecir a partir de los comentarios de los casos extremos (figura 9-16). En la parte superior de la figura 9-16 se representa una unidad respiratoria en la cual se ha disminuido la ventilación de un lado (B), pero se conserva la perfusión. Esto define una región de índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo. El efecto sobre la función pulmonar se puede comprender al dividir esta región en una con índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  normal (A) y una con derivación sanguínea (C). El efecto fisiológico de las regiones con  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo es similar al efecto de las derivaciones: hipoxemia sin hipercapnia. En este esquema también se puede observar la diferencia entre ambas: la sangre derivada no entra en contacto con el aire inspirado; por tanto, ninguna cantidad de oxígeno adicional administrado en el aire inspirado revertirá la disminución en la PO<sub>2</sub> arterial sistémica. Una región de  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo entra en contacto con el aire inspirado y puede revertirse con el incremento en el oxígeno inspirado. Una derivación verdadera constituye el caso extremo de una región de  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo en la cual este índice es 0.

En la parte inferior de la figura 9-16 se presenta una unidad respiratoria en la cual se ha disminuido el flujo sanguíneo en un lado (B), pero se conserva la ventilación. Esto define una región con índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos. El efecto sobre la función pulmonar se puede comprender al dividir la unidad en una con índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  normal (A) y (esta vez) una con desperdicio ventilatorio (C). De acuerdo con lo esperado, el efecto de los índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos consiste en incrementar la cantidad de ventilación necesaria para conservar una PCO<sub>2</sub> arterial normal. Como el sistema de control res-

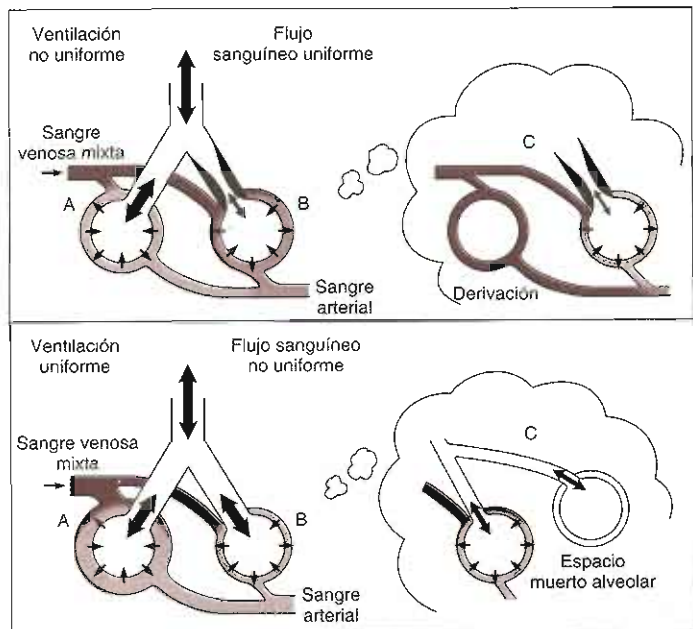


Figura 9-16. Desigualdad ventilación-perfusión. (Las partes oscuras, desoxigenada; las partes claras, oxigenada.) Véase texto para los detalles. (Reproducida con autorización de Comroe J: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Year Book, 1974.)

y per-  
 entan  
 storias  
 guíneo  
 venosa  
 claro).  
 do; las  
 i PO<sub>2</sub> y  
 B y C.  
 ón de  
 4.)  
 lineal-  
 curva  
 indica  
 oxígeno  
 ón en  
 gnifi-  
 na tal  
 de una  
 entre el



piratorio es muy sensible a los cambios pequeños en la  $P_{aCO_2}$ , y toda vez que los pulmones tienen exceso de capacidad, el efecto fisiológico de las regiones con  $\dot{V}/\dot{Q}$  alto es incrementar la respiración para conservar la  $P_{aCO_2}$ . Esto puede realizarse de manera inconsciente. Se convierte en un problema clínico cuando la persona no puede conservar el incremento de la ventilación por minuto.

En los gases sanguíneos arteriales se detectan los trastornos importantes de la función respiratoria. Un intento para valorar las anomalías más sutiles en el intercambio gaseoso consiste en calcular la diferencia entre las  $PO_2$  alveolar y arterial. Esto se menciona como la A-a  $\Delta PO_2$ , o A-a  $DO_2$ . Bajo una paridad  $\dot{V}/\dot{Q}$  normal, la membrana alveolar-capilar permite el equilibrio completo de las tensiones del oxígeno en el alveolo y en el capilar terminal. A pesar de esto, en las personas sanas se presenta una A-a  $\Delta PO_2$  pequeña como resultado de la derivación derecha-izquierda a través de las venas bronquiales y de las venas de Tebesio del corazón izquierdo. Esta derivación representa aproximadamente 2% del gasto cardíaco en reposo y da lugar a una A-a  $\Delta PO_2$  normal de 5 a 8 mm Hg. Este valor se incrementa con el aumento en la concentración del oxígeno inspirado ( $F_iO_2$ ): al respirar  $O_2$  a 100%, la A-a  $\Delta PO_2$  normal es de casi 100 mm Hg. Un incremento en la A-a  $\Delta PO_2$  refleja las regiones de índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo, incluso la derivación. La A-a  $\Delta PO_2$  se incrementa con la edad, quizá como resultado del cierre de las vías respiratorias dependientes, con el consecuente cambio hacia índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajos.

### Control de la respiración

Los pulmones se ventilan pasivamente en respuesta a los cambios en la presión pleural. Por tanto, el control sobre la respiración descansa en el control de los músculos estriados, en particular el diafragma, pero también de los intercostales y los de la pared abdominal, los cuales cambian la presión pleural.

Estos músculos están bajo control automático y voluntario. El ritmo de la respiración espontánea se origina en el tallo encefálico, específicamente en varios grupos de neuronas interconectadas en el bulbo raquídeo. Las investigaciones sobre la generación del ritmo respiratorio han identificado que se origina en las neuronas en el complejo pre-Bötzinger. Las neuronas respiratorias son inspiratorias o espiratorias, y durante el ciclo respiratorio pueden descargar de manera temprana, tardía o acelerada. La descarga integrada consiste en una señal eferente en las vías del nervio frénico (diafragma) y los nervios espinales (intercostales y pared abdominal) para generar la contracción y relajación rítmicas de la musculatura respiratoria. El resultado es la respiración espontánea sin intervención consciente. Sin embargo, al poner cuidado a la respiración, el lector puede retenerla. Comer, hablar, cantar, nadar y defecar, dependen del control voluntario sobre la respiración automática.

#### A. Inervación sensitiva

La frecuencia, profundidad y oportunidad de la respiración espontánea se alteran mediante la información proporcio-

nada al centro respiratorio proveniente de los sensores químicos y mecánicos (figura 9-17).

En la vasculatura periférica y en el tallo encefálico existen quimiorreceptores. Los quimiorreceptores periféricos son los cuerpos carotídeos, localizados en la bifurcación de las arterias carótidas primitivas y en los cuerpos aórticos cerca del cayado aórtico. Los cuerpos carotídeos son de particular importancia en los humanos; funcionan como sensores de la oxigenación arterial. En respuesta a una disminución de la  $PaO_2$  se presenta un incremento gradual en la descarga del cuerpo carotideo; esta respuesta es más notable por debajo de los 60 mm Hg. Un incremento en la  $P_{aCO_2}$  o una disminución del pH arterial potencian las respuestas del cuerpo carotideo a las disminuciones de la  $PaO_2$ .

Los cuerpos carotídeos en los humanos sólo tienen la responsabilidad del incremento en la ventilación que se presenta en respuesta a la hipoxia. La resección bilateral del cuerpo carotideo, que se ha practicado para tratar la disnea incapacitante y puede suceder como consecuencia indeseable de la tromboendarterectomía carotídea, produce pérdida completa de la conducción ventilatoria hipóxica. La respuesta al incremento de la  $P_{aCO_2}$  permanece intacta. Los cambios en la  $P_{aCO_2}$  se median por los quimiorreceptores centrales. Cada día es más evidente de que los quimiorreceptores están dispersos en todo el tallo encefálico, y están separados de las neuronas generadoras del ritmo respiratorio. El incremento en la respuesta ventilatoria a un aumento de la  $P_{aCO_2}$  se media con cambios en el pH del quimiorreceptor. La barrera hematoencefálica permite la libre difusión del  $CO_2$ , pero no de los iones hidró-

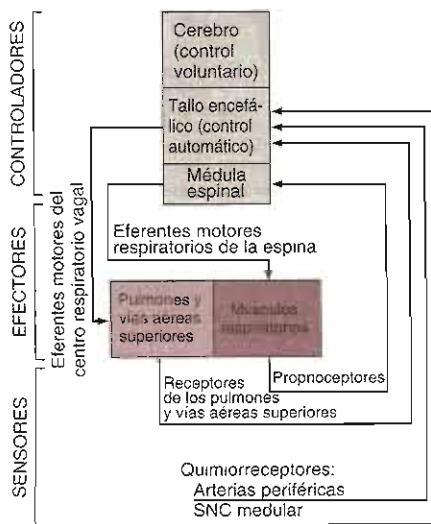


Figura 9-17. Representación esquemática del sistema de control respiratorio. Se muestran las interrelaciones entre sistema nervioso central controlador, efectores y sensores, así como las conexiones entre estos componentes. (Reproducido con autorización de Berger AJ *et al.*: Regulation of respiration. N Engl J Med 1997;297:92, 38, 194.

geno. El  $\text{CO}_2$  se hidrata a ácido carbónico y éste se ioniza para disminuir el pH encefálico. Es probable que los quimiorreceptores centrales respondan a estos cambios en la concentración intracelular del ion hidrógeno.

En los pulmones existen diversos receptores de estiramiento localizados en el músculo liso y en la mucosa de las vías respiratorias cuyas fibras aferentes viajan en el nervio vago. Estas fibras descargan en respuesta a la distensión pulmonar. El incremento del volumen pulmonar disminuye la frecuencia de la respiración mediante la extensión del tiempo espiratorio; esto se conoce como reflejo de Hering-Breuer. Existen fibras C no mielinizadas localizadas cerca de los capilares pulmonares (de aquí los receptores yuxtacapilares [JJ]). Estas fibras están en reposo durante la respiración normal, pero pueden estimularse de manera directa mediante la administración intravenosa de irritantes químicos como la capsaicina. Al parecer, estimulan el incremento en el impulso respiratorio en el edema intersticial y fibrosis pulmonar. Los movimientos esqueléticos transmitidos por los propioceptores en articulaciones, músculos y tendones incrementan la función y pueden tener alguna participación en el aumento ventilatorio durante el ejercicio. Finalmente, en el diafragma y en los intercostales existen receptores de husos musculares que proporcionan retroalimentación sobre la fuerza muscular; es posible que provoquen sensación de disnea cuando el trabajo respiratorio es desproporcionado respecto a la ventilación.

### B. Respuestas integradas

En las personas saludables y bajo condiciones normales, el impulso respiratorio se determina por la concentración del ion hidrógeno en la región de los quimiorreceptores centrales. Los cambios en el quimiorreceptor pH están determinados en gran parte por la  $\text{PaCO}_2$ . La  $\text{PaCO}_2$  no es una parte importante del punto de partida del impulso respiratorio bajo condiciones normales.

La respiración se estimula mediante disminución en la  $\text{PaO}_2$ , aumento en la  $\text{PaCO}_2$ , o incremento en la concentración del ion hidrógeno de la sangre arterial (disminución del pH arterial).

La ventilación se incrementa en cerca de 2 a 3 L/min por cada milímetro de mercurio de aumento en la  $\text{PaCO}_2$ . Esta respuesta (figura 9-18) acontece primero mediante una sensibilización del receptor del cuerpo carotideo, el cual incrementará su descarga en respuesta a un incremento de la  $\text{PaCO}_2$ , incluso sin cambios en la  $\text{PaO}_2$ . Esto aporta aproximadamente 15% de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia. La mayor parte de la respuesta se media con los cambios del pH en la región de los quimiorreceptores centrales. Los cambios en el pH arterial se suman a los de la  $\text{PaCO}_2$ . Las curvas de respuesta al  $\text{CO}_2$  en condiciones de acidosis metabólica muestran una inclinación idéntica, pero están desviadas a la izquierda. La respuesta ventilatoria al aumento de la  $\text{PaCO}_2$  disminuye con la edad, sueño y condicionamiento aeróbico, así como con el incremento del trabajo respiratorio.

La respuesta individual a la hipoxemia es muy variable. Normalmente se presenta un incremento pequeño en la ventilación hasta que la  $\text{PaO}_2$  disminuye por debajo de 50 a 60 mm Hg. A partir de este punto, se presenta un in-

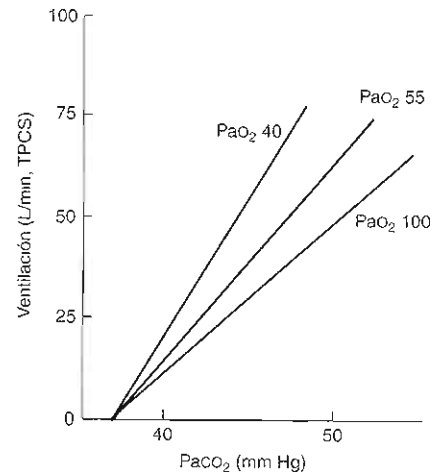


Figura 9-18. Respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$ . Las curvas representan cambios en la ventilación por minuto dibujados contra los cambios en la  $\text{Pco}_2$  inspirada con diferentes valores de  $\text{Po}_2$  alveolar. Existe un incremento lineal en la ventilación conforme aumenta la  $\text{Pco}_2$ . La velocidad del incremento es mayor con valores bajos de la  $\text{Po}_2$ , pero las curvas inician desde un punto común en el cual la ventilación podría interrumpirse en respuesta a la disminución de la  $\text{Pco}_2$ . En los humanos despiertos, el estado de alerta conserva la ventilación incluso cuando la  $\text{Pco}_2$  disminuye por debajo de este nivel; bajo anestesia ligera se presenta apnea. En el caso de la acidosis metabólica esta intersección en el eje de las x se desvía hacia la izquierda, pero la inclinación de las líneas se conserva prácticamente sin cambio. Esto indica que los efectos de la acidosis metabólica están separados y se adicionan a los efectos de la acidosis respiratoria. (TPCS, temperatura y presión corporales, saturadas con vapor de agua.) (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.) Obra publicada por Editorial El Manual Moderno, México.)

cremento rápido en la ventilación que alcanza el máximo a casi 32 mm Hg. Por debajo de este nivel, las disminuciones adicionales de la  $\text{PaO}_2$  deprimen la ventilación. La  $\text{PaCO}_2$  afecta la respuesta a la hipoxia. Un incremento en la  $\text{Pco}_2$  alveolar desvía la curva de respuesta isocápnica del  $\text{O}_2$  hacia arriba y hacia la derecha (figura 9-19).

Una disminución en la concentración arterial del ion hidrógeno incrementa la ventilación por minuto. Esta respuesta estimula los cuerpos carotídeos y es independiente de los cambios en la  $\text{PaCO}_2$ . En ausencia de cuerpos carotídeos existe una respuesta a la acidosis metabólica intensa; se estima que ésta se media por los quimiorreceptores centrales; puede representar el rompimiento de la barrera hematoencefálica.

### C. Situaciones especiales

1. Hipercapnia crónica: en pacientes con hipercapnia crónica, el pH encefálico se normaliza mediante cambios compensadores en las concentraciones de bicarbonato. Esto hace a los quimiorreceptores centrales menos sensibles a los cambios subsecuentes en la  $\text{PaCO}_2$  arterial. En este caso, la ventilación por minuto de un paciente

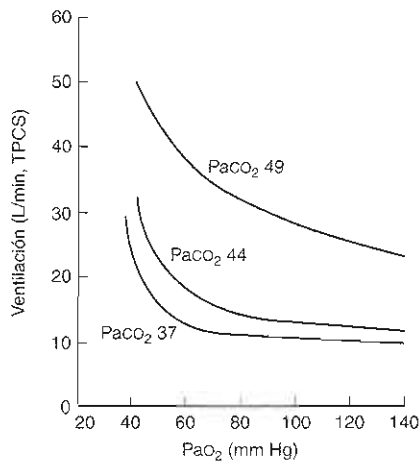


Figura 9-19. Respuesta ventilatoria isocápnic a la hipoxia. Estas curvas representan los cambios en la ventilación por minuto dibujados contra los cambios en la  $P_{O_2}$  alveolar con una  $P_{CO_2}$  alveolar constante de 37, 44 o 49 mm Hg. Cuando la  $P_{CO_2}$  está en el intervalo normal (37 a 44 mm Hg) se presenta poco incremento en la ventilación, hasta que la  $P_{O_2}$  disminuye entre 50 y 60 mm Hg. Esta respuesta no es lineal, como lo es la respuesta a un incremento en la  $P_{CO_2}$ , pero semeja una hipérbola rectangular asintótica hacia una ventilación infinita (con una  $P_{O_2}$  en el límite inferior de los 30 seg) y ventilación sin la estimulación tónica proveniente de los cuerpos carotídeos (lo cual acontece con una  $P_{O_2}$  por arriba de 500 mm Hg). No se muestra la disminución en la ventilación por minuto que acontece con la hipoxia extrema (valores de la  $P_{O_2}$  por debajo de 30 mm Hg) debida a la depresión del centro respiratorio. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

puede depender de los estímulos tónicos provenientes de los cuerpos carotídeos. Si a dicho paciente se administran grandes concentraciones de oxígeno inspirado, se podrían disminuir los estímulos del cuerpo carotídeo y disminuir la ventilación por minuto. En pocos casos esto puede ser suficiente para producir un aumento rápido en la  $P_{aCO_2}$  y coma.

- Hipoxia crónica: la residencia a largo plazo a grandes alturas, o la apnea del sueño con episodios repetidos de intensa desaturación de oxígeno, pueden embotar la respuesta ventilatoria hipóxica. En tales individuos, el desarrollo de enfermedad pulmonar y de hipercapnia puede retirar cualquier estímulo endógeno para la respiración. Este patrón se presenta en pacientes con síndrome de obesidad-hipoventilación.
- Ejercicio: el ejercicio puede incrementar la ventilación por minuto hasta 25 veces del valor en reposo. Como consecuencia del incremento en el flujo sanguíneo pulmonar y de la mejor coordinación de la ventilación con la perfusión causada por el ejercicio extenuante, pero submáximo, en una persona saludable por lo regular no se produce cambio, o sólo un ligero aumento en la  $P_{aO_2}$ , pero sin cambio en la  $P_{aCO_2}$ , o sólo una disminución li-

gera en ésta. Por tanto, los cambios en la oxigenación arterial no son responsables del incremento en la respuesta ventilatoria al ejercicio. La razón de este incremento no se conoce con certeza. Dos factores contribuyentes son el incremento en la producción de bióxido de carbono y en la descarga aferente que proviene de los propioceptores articulares y musculares.



## AUTOEVALUACIÓN

- Cuáles son los componentes de la recuperación elástica pulmonar? ¿Cuál es la participación del factor tensoactivo?
- ¿Cuáles son las tres fuerzas opositoras que normalmente deben superarse para insuflar los pulmones?
- ¿Cuáles son los cuatro factores que afectan la resistencia de las vías respiratorias?
- ¿Cuáles son los componentes del trabajo respiratorio?
- ¿Cuáles son los factores reguladores de la ventilación y de la perfusión?
- ¿Cómo se coordinan normalmente la ventilación y la perfusión?
- ¿Cuáles son los efectos de los cambios en las concentraciones del  $CO_2$  y  $O_2$  sobre el control respiratorio?

## FISIOPATOLOGÍA DE ALGUNAS ENFERMEDADES PULMONARES

### ENFERMEDADES PULMONARES OBSTRUCTIVAS: ASMA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

El problema fisiológico fundamental en las enfermedades obstructivas es el incremento de la resistencia al flujo del aire como resultado de la reducción del calibre de las vías respiratorias de conducción. Este incremento se puede deber a procesos: 1) dentro de la luz, 2) en la pared de la vía respiratoria, o 3) en las estructuras de apoyo que rodean la vía respiratoria. Los ejemplos de obstrucción de la luz incluyen aumento de las secreciones que se presentan en el asma y bronquitis crónica. El engrosamiento de la pared de la vía respiratoria y el estrechamiento de ésta pueden originarse por la inflamación que se presenta en estas enfermedades, o por la contracción asmática del músculo liso bronquial. El enfisema es el ejemplo clásico de obstrucción debida a la pérdida de la estructura de apoyo circundante, con colapso espiratorio de la vía respiratoria resultante de la destrucción del tejido elástico pulmonar. Aunque las causas y presentaciones clínicas de estas enfermedades difieren, los elementos comunes de su fisiología son instructivos.

## 1. ASMA

### Presentación clínica

El asma es una enfermedad inflamatoria de la vía respiratoria y obstructiva del flujo del aire caracterizada por síntomas intermitentes, entre los cuales se incluyen respiración agitada y difícil (disnea), sibilancia, rigidez torácica y tos, junto con hiperreactividad bronquial demostrable. La exposición a alérgenos definidos o a diversos estímulos inespecíficos inicia una cascada de eventos de activación celular en las vías respiratorias, los cuales causan procesos inflamatorios agudos y crónicos mediados por una variedad compleja e integrada de citocinas y otros mediadores liberados localmente. La liberación de los mediadores puede modificar el tono y la capacidad de respuesta del músculo liso de la vía respiratoria, producir hipersecreción de moco, y lesionar el epitelio de la vía respiratoria. Estos eventos patológicos provocan una arquitectura y función crónicamente anormales de la vía respiratoria.

En la definición de asma está inherente la posibilidad de una variación considerable, con el tiempo, en la magnitud y manifestaciones de la enfermedad entre varias personas y en una misma. Por ejemplo, mientras muchos pacientes asmáticos presentan síntomas poco frecuentes y leves, otros pueden presentar síntomas persistentes o prolongados de gran intensidad. De manera similar, los estímulos iniciadores o exacerbantes pueden ser muy diferentes en cada uno.

### Etiología y epidemiología

El asma es la enfermedad pulmonar crónica más común, y afecta hasta 15 a 17% de algunas poblaciones. Las tasas de prevalencia mayores se informan en Australia y Nueva Zelanda; en EUA, la prevalencia está entre 3 y 5%. El asma se presenta más en la infancia, y más en niños que en niñas. La información respecto a defunciones por asma es incompleta y contradictoria, pero sugiere una tendencia al incremento en la tasa de mortalidad durante los últimos decenios, esto a pesar de la mayor disponibilidad de tratamiento farmacológico eficaz. Se han ofrecido diversas explicaciones, entre las que se incluyen los efectos adversos de los medicamentos y un aumento en la exposición a contaminantes industriales.

La atopia, o producción de anticuerpos IgE en respuesta a la exposición a los alérgenos, se presenta en los asmáticos y participa en la evolución de la enfermedad. El asma se ha dividido convencionalmente en intrínseca y extrínseca, según la presencia o ausencia, respectivamente, de atopia concomitante. Existen algunas diferencias características entre los dos grupos, como la edad más tardía de inicio, falta de sensibilización alérgica aparente con pruebas de la tendencia a una mayor intensidad de la enfermedad en el caso del asma intrínseca. Sin embargo, los dos tipos comparten las características patológicas de inflamación, hiperreactividad y obstrucción de la vía respiratoria, de manera que la diferencia no ha demostrado utilidad clínicamente.

La anomalía fundamental en el asma es el incremento en la reactividad de las vías respiratorias a los estímulos. Como se muestra en el cuadro 9-3, se conocen muchos

agentes causales que se pueden categorizar a grandes rasgos como: 1) mediadores fisiológicos o farmacológicos de respuestas asmáticas de la vía respiratoria, 2) alérgenos capaces de inducir inflamación y reactividad de la vía respiratoria en personas sensibilizadas, y 3) agentes o estímulos fisicoquímicos exógenos que producen hiperreactividad de la vía respiratoria. Algunos de estos agentes provocarán respuesta sólo en los asmáticos (p. ej., ejercicio, adenosina), en tanto que otros producen respuestas característicamente amplificadas en los asmáticos que pueden utilizarse para diferenciarlas de las normales bajo condiciones de prueba controladas (p. ej., histamina, metacolina; véase después).

Por lo general, quienes padecen asma presentan respuestas tempranas y tardías a los estímulos. En la respuesta asmática temprana, el estrechamiento de la vía respiratoria empieza dentro de los 10 a 15 min siguientes a la exposición y la mejoría hacia los 60 min. Esto puede ir seguido en ocasiones por una respuesta asmática tardía que aparece de 4 a 8 h después del estímulo inicial. Aunque los mecanismos productores de las dos respuestas difieren, forman parte de un proceso común de inflamación de la vía respiratoria.

### Patogenia

No hay un mecanismo que explique la presencia del asma. Sin embargo, existen eventos comunes que caracterizan los procesos patológicos que la producen. Es importante reconocer la función fundamental de la inflamación de la vía respiratoria en la evolución de este trastorno.

Los eventos más tempranos en las respuestas asmáticas de la vía respiratoria son la activación de las células inflamatorias locales, principalmente las células cebadas y los eosinófilos. Esto puede acontecer mediante mecanismos específicos dependientes de la IgE, o de manera indirecta

Cuadro 9-3. Asma: factores desencadenantes

Mediadores fisiológicos y farmacológicos de la contracción normal del músculo liso
Histamina
Metacolina
Adenosin trifosfato (ATP)
Agentes fisicoquímicos
Ejercicio: hiperventilación con aire frío y seco
Contaminantes del aire
Bióxido de azufre
Bióxido de nitrógeno
Infecciones respiratorias virales (p. ej., influenza A)
Ingeridos
Propranolol
Ácido acetilsalicílico; AINES
Alérgenos
Sustancias químicas de bajo peso molecular (p. ej., penicilina, isocianatos, anhídridos, cromato)
Moléculas orgánicas complejas (p. ej., pelo o caspa de animales, ácaros del polvo, enzimas, polvos de madera)

en la vía de otros procesos, por ejemplo, estímulos osmóticos o exposición a irritantes químicos. Los mediadores de acción aguda, entre los que se incluyen leucotrienos, prostaglandinas e histamina, rápidamente inducen la contracción del músculo liso, hipersecreción de moco y vasodilatación con migración a partir del endotelio y formación de edema local. En este proceso, al parecer también influyen las células epiteliales, las cuales, una vez activadas, liberan leucotrienos y prostaglandinas, así como citocinas inflamatorias. Algunos de estos mediadores preformados y de acción rápida tienen actividad quimiotáctica y reclutan células inflamatorias adicionales como eosinófilos y neutrófilos hacia la mucosa de la vía respiratoria.

Un proceso crucial concomitante a estos eventos agudos es el reclutamiento, multiplicación y activación de células inflamatorias inmunitarias, lo cual se realiza mediante una red de citocinas y quimiocinas liberadas localmente. Estas citocinas y quimiocinas participan en una serie compleja y prolongada de eventos que perpetua la inflamación e hiperreactividad locales de la vía respiratoria (cuadro 9-4). Estos eventos incluyen la promoción del crecimiento de las células cebadas y de los eosinófilos, ingreso y proliferación de linfocitos T, y la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas productoras de IgE e IgA. Un componente importante de este proceso ahora parece ser la diferenciación y activación de los linfocitos T colaboradores del fenotipo  $T_H2$ . Estos linfocitos  $T_H2$ , a través de su producción de citocinas (lo que incluye IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13) promueven la activación de las células cebadas, eosinófilos y otras células efectoras, y estimulan la producción de IgE por las células B, todos los cuales son componentes patológicos del fenotipo de asma. Estas células

a su vez, participan con sus propios mediadores en muchos procesos proinflamatorios activos en las vías respiratorias de los asmáticos. Entre dichos procesos están la lesión de las células epiteliales y el desnudamiento de la vía respiratoria, mayor exposición de los nervios sensoriales aferentes y la consiguiente hiperreactividad del músculo liso mediada neuralmente; las regulaciones al alza de la activación, mediada por IgE, de las células cebadas y eosinófilos y de la liberación de mediadores entre los que incluyen los mediadores agudos y los de acción prolongada; y la hipersecreción de las glándulas submucosas con incremento del volumen de moco. En forma concomitante, la producción de factores de crecimiento como TGF- $\beta$ , TGF- $\alpha$  y factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) por las células epiteliales y por los macrófagos y otras células inflamatorias conduce al proceso de remodelamiento tisular y fibrosis de la porción submucosa de las vías respiratorias. Esta fibrosis submucosa puede ocasionar obstrucción fija de las vías respiratorias que puede acompañar a la inflamación crónica de las vías respiratorias en el asma.

## Patología

Las características histopatológicas del asma reflejan los procesos celulares que intervienen. La mucosa de la vía respiratoria está engrosada, edematosa e infiltrada con células inflamatorias, principalmente linfocitos, eosinófilos y células cebadas. El músculo liso de la vía respiratoria se observa hipertrofiado y contraído. Las células epiteliales bronquiales y bronquiolares con frecuencia están lesionadas, en parte por los productos del eosinófilo, como la proteína básica principal y la proteína quimiotáctica del eosinófilo, las cuales son citotóxicas para el epitelio. La lesión y muerte epitelial dejan porciones desnudas de la luz de la vía respiratoria, lo cual expone las aferentes autónomas y, probablemente las no colinérgicas, no adrenérgicas que pueden mediar la hiperreactividad de la vía respiratoria. Se presenta hiperplasia de la glándula secretora e hipersecreción de moco, con el taponamiento de las vías respiratorias por el moco como un hallazgo notable en el asma severa. Incluso en las vías respiratorias asmáticas afectadas levemente, aumenta la cantidad de células inflamatorias en la mucosa y submucosa, se puede observar la proliferación de miofibroblastos subepiteliales y mayor producción por éstos del colágeno intersticial; esto puede explicar el componente de relativa fijeza en la obstrucción de la vía respiratoria que se presenta en algunos asmáticos. Los hallazgos histopatológicos en el asma severa mortal son similares a los eventos descritos antes, pero reflejan la magnitud de la agresión. Se observa mayor lesión y pérdida epitelial en la vía respiratoria, a menudo con obstrucción intensa y completa de la luz de la vía respiratoria con taponamiento de moco.

## Fisiopatología

Los eventos celulares locales en las vías respiratorias tienen efectos importantes sobre la función pulmonar. Como consecuencia de la inflamación de la vía respiratoria, hiper-

**Cuadro 9-4. Asma: eventos inflamatorios celulares**

Activación o lesión de la célula epitelial
Liberación de citocina y quimiocina (IL-8) con quimiotaxia o activación del neutrófilo
Presentación del antígeno a los linfocitos
Hiperplasia e hipersecreción de la célula epitelial secretora
Muerte epitelial: incremento de la magnitud de los reflejos neurales sensoriales de la vía respiratoria
Activación linfocitaria
Exposición al antígeno con proliferación linfocitaria
Aumento de la expresión de citocinas y quimiocinas; activación de células efectoras adicionales (células dendríticas, células cebadas, eosinófilos, macrófagos)
Activación de los linfocitos B; incremento de la síntesis de IgE
Aumento de la activación linfocitaria a cargo de las citocinas locales
Activaciones de la célula cebada y del eosinófilo
Liberación por el eosinófilo de mediadores proinflamatorios citotóxicos y agudos
Activación de la célula cebada mediada por IgE con liberación de mediador agudo (p. ej., histamina, leucotrienos, factor activador de plaquetas)
Nueva expresión de múltiples citocinas a cargo de las células cebadas con activación de célula efectora múltiple como en el caso de los linfocitos

actividad del músculo liso y el estrechamiento de dicha vía se incrementa significativamente la resistencia de la misma. Por tanto, aunque bajo condiciones fisiológicas normales las vías respiratorias periféricas de pequeño calibre no contribuyen mucho a la resistencia al flujo del aire, en el asma estas vías respiratorias constituyen el sitio de incremento en la resistencia. Esto puede empeorar por la hipersecreción de moco sobrepuesta y por todo estímulo broncoconstrictor adicional. Al parecer, la función neural bronquial también participa en la evolución del asma, aunque su importancia es secundaria. Después de la estimulación de receptores bronquiales a irritantes siguen la tos y el reflejo broncoconstrictor mediados por las eferentes vagales. También pueden participar los péptidos neurotransmisores. El neuropéptido proinflamatorio sustancia P puede liberarse en las vías respiratorias a partir de las fibras aferentes no mielinizadas e inducir contracción del músculo liso y liberación de mediadores a partir de las células cebadas. El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es el neurotransmisor peptídico de algunas neuronas no adrenérgicas no colinérgicas de la vía respiratoria y funciona como broncoconstrictor; la interrupción de la acción de este péptido mediante su corte puede promover la broncoconstricción.

La obstrucción de la vía respiratoria acontece de manera difusa, pero aunque no es homogénea, tiene lugar en todo el pulmón. Como resultado, la ventilación en las unidades respiratorias se desuniforma y modifica la coordinación de la ventilación con la perfusión. Se presentan regiones de índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  anormalmente altos y de índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  anormalmente bajos, y estos últimos contribuyen a la hipoxemia. La derivación pura no es frecuente en el asma, a pesar de que el taponamiento de moco es un hallazgo común, en particular en el asma severa y mortal. La tensión arterial del  $\text{CO}_2$  por lo general está normal o disminuida, debido al incremento de la ventilación que se presenta con las exacerbaciones asmáticas. La hipercapnia es un signo tardío y ominoso, e indica la obstrucción progresiva de la vía respiratoria, fatiga muscular y disminución progresiva de la ventilación alveolar.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones del asma se explican fácilmente por la presencia de inflamación y obstrucción de la vía respiratoria.

### 4. Síntomas y signos

La variabilidad de los síntomas y signos indica el enorme intervalo que cubre la intensidad de la enfermedad, desde leve e intermitente hasta crónica y severa, y algunas veces mortal.

**Tos:** la tos es la combinación del estrechamiento de la vía respiratoria, hipersecreción de moco e hiperreactividad aferente neural que se presentan con la inflamación de ésta. También puede resultar como consecuencia de la inflamación inespecífica subsiguiente a las infecciones sobrepuestas, en particular la viral, en pacientes asmáticos. En virtud del estrechamiento compresivo y la gran velocidad del flujo de aire en las vías respiratorias cen-

trales, la tos proporciona suficientes fuerzas de corte y propulsión para limpiar el moco colectado y las partículas retenidas en las vías respiratorias.

- Sibilancias:** la contracción del músculo liso, junto con la hipersecreción y retención de moco, reducen el calibre de la vía respiratoria y causan el flujo turbulento de aire, lo cual produce sibilancias auscultatorias y audibles. La intensidad de las sibilancias no se relaciona con la intensidad del estrechamiento de la vía respiratoria; por ejemplo, con la obstrucción extrema de la vía, el flujo de aire puede reducirse tanto que las sibilancias son prácticamente indetectables, si acaso llegan a serlo.
- Disnea y rigidez torácica:** la sensación de disnea y la rigidez torácica se deben a diversos cambios fisiológicos conjuntos. Los receptores al estiramiento en los husos detectan el mayor esfuerzo muscular, principalmente de los intercostales y de la pared torácica, necesario para sobrepasar el incremento en la resistencia de la vía respiratoria. La sobredistensión por la obstrucción de la vía respiratoria causa distensión torácica. La distensibilidad pulmonar falla y se incrementa el trabajo respiratorio, lo cual también detectan los nervios sensoriales de la pared torácica y se manifiesta como rigidez torácica y disnea. Conforme empeora la obstrucción, el incremento de la coordinación  $\dot{V}/\dot{Q}$  produce hipoxemia. Aumenta la tensión arterial del  $\text{CO}_2$  y, más tarde, la hipoxemia arterial en desarrollo (cada una por sí o juntas como estímulos sinérgicos) estimulan el impulso respiratorio mediante los quimiorreceptores periféricos y centrales. Este estímulo en circunstancias de fatiga muscular respiratoria produce disnea progresiva.
- Taquipnea y taquicardia:** en la enfermedad leve pueden estar ausentes la taquipnea y taquicardia, pero en las exacerbaciones agudas se presentan de manera prácticamente universal.
- Pulso paradójico:** el pulso paradójico consiste en la disminución mayor de 10 mm Hg en la presión arterial sistólica durante la inspiración. Al parecer, se presenta como consecuencia de la hiperinflación pulmonar con compromiso del llenado ventricular izquierdo, junto con el aumento del retorno venoso al ventrículo derecho durante la inspiración, más vigorosa en la obstrucción severa. Con el incremento del volumen ventricular derecho al final de la diástole durante la inspiración, el tabique interventricular se mueve hacia la izquierda y compromete el llenado y el gasto ventriculares izquierdos. La consecuencia de esta disminución en el gasto es una disminución en la presión sistólica durante la inspiración, o pulso paradójico.
- Hipoxemia:** la presencia de falta de coordinación  $\dot{V}/\dot{Q}$  creciente con obstrucción de la vía respiratoria produce regiones de índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajo, y esto causa hipoxemia. En el asma, la derivación se presenta con poca frecuencia.
- Hiperapnia y acidosis respiratoria:** en el asma leve a moderada la ventilación aumenta o se conserva normal, y la  $\text{PCO}_2$  arterial está normal o disminuye. En los ataques intensos, la obstrucción de la vía respiratoria persiste o se incrementa y sobreviene la fatiga muscular, con el desarrollo de hipoventilación alveolar e incrementa la hiperapnia y acidosis respiratoria. Es importante hacer

- notar que esto puede acontecer si se presenta taquipnea continua, lo cual no equivale a hiperventilación alveolar.
8. Identificación de efectos obstructivos por medio de pruebas de la función pulmonar: los pacientes con asma leve pueden tener una función pulmonar completamente normal entre las exacerbaciones. Durante los ataques de asma activos disminuyen todos los índices del flujo espiratorio del aire, lo cual incluye el  $VEF_1$ , la proporción  $VEF_1/CVF$  (% del  $VEF_1$ ), así como la velocidad de flujo espiratorio máximo (figura 9–20). Con frecuencia, la  $CVF$  también disminuye como resultado del cierre prematuro de la vía respiratoria antes de completar la espiración. La administración de un broncodilatador mejora la obstrucción del flujo del aire. Como consecuencia de esta obstrucción, se presenta el vaciado incompleto de las unidades pulmonares al final de la espiración y provoca la hiperinflación aguda y crónica; pueden aumentar la capacidad pulmonar total (CPT), la capacidad residual funcional (CRF) y el volumen residual (VR). Como resultado del aumento de volumen pulmonar (y de la sangre capilar pulmonar) con frecuencia se incrementa la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono ( $DLCO$ ).
9. Hiperreactividad bronquial: las pruebas de estimulación bronquial manifiestan la hiperreactividad en todos los asmáticos, incluso en quienes presentan enfermedad leve y normalidad en las pruebas básicas de funcionamiento pulmonar. La hiperreactividad bronquial se define como: 1) una disminución de 20% en el  $VEF_1$  en respuesta a un factor provocador, el cual, con la misma intensidad, en una persona normal produce menos de 5% de cambio; o 2) un incremento de 20% en el  $VEF_1$  en respuesta a un broncodilatador inhalado. La metacolina e histamina son agentes para los que se han

establecido pruebas estandarizadas de estimulación y reto. Para establecer sensibilidades a exposiciones específicas se han utilizado otros agentes, como el bióxido de azufre y el diisocianato de tolueno.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consiste el problema fisiológico fundamental en la enfermedad pulmonar obstructiva? Proporcionar un ejemplo de cada una de las tres fuentes principales.
- ¿Cuáles son los eventos patológicos que contribuyen a la arquitectura crónicamente anormal de la vía respiratoria en el asma?
- ¿Cuáles son las tres categorías de agentes estimuladores capaces de desencadenar el asma?
- ¿Cuáles mediadores de acción aguda contribuyen a las respuestas de la vía respiratoria asmática?
- Mencionar algunas de las características histopatológicas del asma.
- Mencionar tres razones para el incremento de la resistencia en la vía respiratoria en el asma.
- ¿A qué se debe la disminución de la  $P_{CO_2}$  arterial en las exacerbaciones asmáticas?
- ¿Cuáles son algunos de los síntomas y signos comunes del asma aguda?

## 2. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC): BRONQUITIS Y ENFISEMA CRÓNICOS

La "enfermedad pulmonar obstructiva crónica" es un término intencionalmente impreciso que se utiliza para denotar un proceso caracterizado por bronquitis o enfisema crónicos que puede obstruir la vía respiratoria. La obstrucción puede ser parcialmente reversible. Aunque la bronquitis y el enfisema crónicos a menudo se consideran procesos independientes, comparten algunos factores etiológicos y con frecuencia se presentan juntos en el mismo paciente. La definición es imprecisa con el propósito de incluir ambos en la misma categoría amplia, ya que refleja lo que en la actualidad se conoce sobre de la evolución de estas enfermedades.

### Presentación clínica

#### A. Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define como un antecedente clínico de tos productiva por más de tres meses durante dos años consecutivos. La disnea y obstrucción de la vía respiratoria, a menudo con un elemento de reversibilidad, se presentan de manera intermitente o continua. El tabaquismo es, en gran medida, la principal causa, aunque otros irritantes inhalados pueden producir el mismo proceso. El evento patológico predominante es un proceso inflamatorio

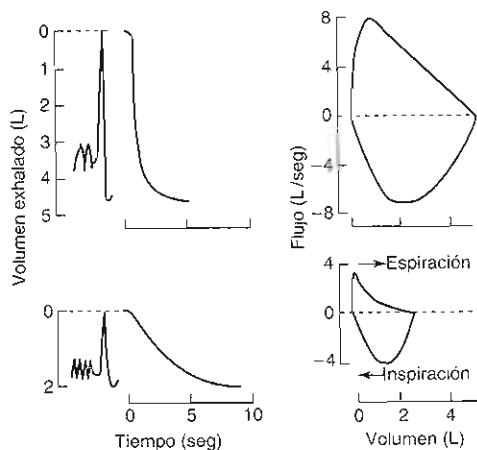


Figura 9–20. Defecto ventilatorio obstructivo. Se muestran las espirometrías y las curvas de flujo-volumen de un paciente normal (arriba) y de un paciente con un defecto ventilatorio obstructivo (abajo). (Modificada y reproducida con autorización de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Saunders, 1994.)

de las vías respiratorias, con engrosamiento de la mucosa e hipersecreción de moco, que causa obstrucción difusa.

### B. Enfisema

El enfisema es, en términos apropiados, una designación histopatológica que en los pulmones denota un estado de alargamiento permanente y anormal de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, acompañado por destrucción de las paredes de dichos espacios aéreos sin evidencia de fibrosis. A diferencia de la bronquitis crónica, el defecto histopatológico principal en el enfisema no está en la vía respiratoria, sino en las paredes de las unidades respiratorias donde la pérdida del tejido elástico provoca la pérdida de la tensión apropiada de la recuperación elástica para apoyar a las vías respiratorias durante la espiración. La destrucción del espacio aéreo se acompaña de disnea progresiva y obstrucción irreversible sin tos productiva significativa. Además, la pérdida de la superficie alveolar y del lecho capilar acompañante para intercambio gaseoso contribuye a la hipoxia y disnea progresivas. Es posible hacer diferencias histopatológicas y etiológicas entre los diversos patrones de enfisema, pero las presentaciones clínicas de los son muy uniformes.

### Etiología y epidemiología

Debido a la sobreposición de estas dos enfermedades en las personas, y a las causas comunes que se encuentran en ambas, la información epidemiológica por lo general considera ambos trastornos juntos bajo el rubro de EPOC. En EUA, la EPOC afecta a cerca de 10 000 000 de personas, con un diagnóstico de bronquitis crónica en aproximadamente 75% de los casos y de enfisema en el resto. Las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad de la EPOC se incrementan con la edad y son mayores en varones, caucásicos, y personas de estrato socioeconómico más bajo. En hasta 90% de los pacientes con bronquitis y enfisema crónicos el tabaquismo es la causa principal de la enfermedad; sin embargo, sólo 10 a 15% de los fumadores desarrolla EPOC. Se desconocen las razones de las diferencias en la susceptibilidad a la enfermedad, pero pueden incluir factores genéticos. El factor de riesgo único más importante identificado para la evolución de la EPOC, aparte del tabaquismo, es la insuficiencia del inhibidor de la  $\alpha_1$  antitripsina. La ausencia de éste puede dar lugar al inicio temprano de enfisema grave. El inhibidor de la  $\alpha_1$  antitripsina es una proteína circulante capaz de inhibir varios tipos de proteasas, incluso de la elastasa del neutrófilo, involucrada en la génesis del enfisema (véase Fisiopatología, después). Las mutaciones autosómicas dominantes, en especial en los europeos del norte, producen concentraciones séricas y tisulares anormalmente bajas de este inhibidor y alteran el equilibrio entre la síntesis y la proteólisis del tejido conjuntivo. Una mutación homocigota (el genotipo ZZ) origina concentraciones del inhibidor entre 10 y 15% de las normales. El riesgo de enfisema se incrementa drásticamente, en particular entre los fumadores portadores de esta mutación.

Los estudios con base en la población sugieren que la exposición crónica al polvo (incluso el de sílice y algodón) o a vapores químicos puede causar la EPOC, pero en com-

paración con el tabaco, la contribución de estos factores es menor.

### A. Bronquitis crónica

Con la bronquitis crónica se presentan varios cambios histopatológicos en la vía respiratoria, aunque ninguno es característica única de esta enfermedad. Las características clínicas de este trastorno se pueden atribuir a la lesión y estrechamiento crónicos de la vía respiratoria. Los principales rasgos histopatológicos son inflamación de las vías respiratorias (en particular las pequeñas) hipertrofia de las glándulas mucosas de las vías respiratorias de gran calibre, con aumento de la secreción de moco y obstrucción concomitante por éste de las vías respiratorias (figura 9-21). La mucosa de la vía respiratoria presenta infiltración variable con células inflamatorias, entre las que se incluyen leucocitos polimorfonucleares y linfocitos. La inflamación de la mucosa puede estrechar de manera significativa la luz bronquial. Como consecuencia de la inflamación crónica, el epitelio columnar pseudoestratificado ciliado normal se sustituye a menudo con metaplasia escamosa en placas. En ausencia del epitelio bronquial ciliado normal, la función depuradora mucociliar está intensamente disminuida o totalmente ausente. La hipertrofia e hiperplasia de las glándulas submucosas son características notables, y las glándulas con frecuencia comprenden más de 50% del grosor de la pared bronquial. La hipersecreción de moco acompaña a la hiperplasia de la glándula mucosa y contribuye al estrechamiento luminal. A menudo se presenta hipertrofia del músculo liso bronquial, y puede observarse hiperreactividad a los estímulos broncoconstrictores inespecíficos (incluso a la histamina y metacolina). A menudo los bronquiolos están inflamados y distorsionados con células inflamatorias, y presentan fibrosis peribronquial concomitante. Con frecuen-

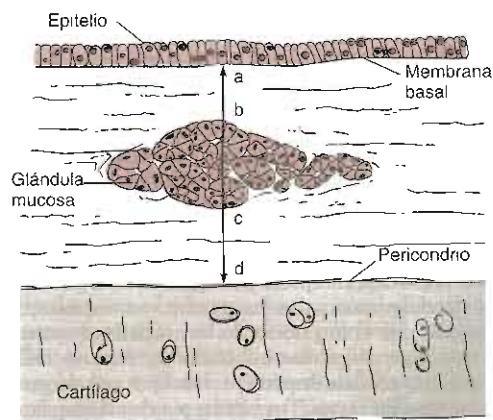


Figura 9-21. Anatomía de la pared bronquial. Estructura de una pared bronquial normal. En la bronquitis crónica se incrementa el grosor de las glándulas mucosas y esto puede expresarse como la proporción de (b-c)/(a-d); esto se conoce como el índice de Reid. (Reproducida con autorización de Thurlbeck WM: Chronic airflow obstruction in lung disease. En: *Major Problems in Pathology*. Bennington JL [editor]. Saunders, 1976.)



cia se observan impactación con moco y obstrucción luminal de las vías respiratorias menores. En ausencia de algún proceso sobrepuesto, como neumonía, el parénquima pulmonar de intercambio gaseoso (compuesto de unidades respiratorias terminales) está, en gran parte, sin lesión. El resultado de la combinación de estos cambios es la obstrucción crónica de la vía respiratoria y el deterioro de la depuración de las secreciones de dicha vía.

La obstrucción desigual de la vía respiratoria en la bronquitis crónica tiene efectos importantes sobre la ventilación y el intercambio gaseoso. La obstrucción con prolongación del tiempo espiratorio produce hiperinflación. Las alteraciones en las relaciones ventilación/perfusión incluyen regiones de índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos y bajos. Esto último es, en gran parte, causante de que la hipoxemia en reposo sea más importante en la bronquitis crónica que en el enfisema. En la bronquitis crónica casi no se presenta la derivación verdadera (perfusión sin ventilación).

### B. Enfisema

Se estima que el principal evento histopatológico en el enfisema consiste en un proceso destructor continuo debido al desequilibrio de la lesión oxidante local y la actividad proteolítica (en particular la elastolítica) por la deficiencia de inhibidores de la proteasa (figura 9-22). Los oxidantes, sean endógenos (anión superóxido) o exógenos (p. ej., humo del cigarrillo), pueden inhibir la función protectora normal de los inhibidores de la proteasa y dar lugar a la destrucción tisular progresiva.

A diferencia de la bronquitis crónica, el enfisema no es una enfermedad preponderante de las vías respiratorias, sino del parénquima pulmonar circundante. Las consecuencias fisiológicas resultan de la destrucción de las unidades respiratorias terminales y de la pérdida del lecho capilar alveolar y, de manera muy importante, de las estructuras pulmonares de apoyo entre las que se incluye el tejido conjuntivo elástico. La pérdida del tejido conjuntivo elástico produce un pulmón con disminución de la recuperación elástica y aumento de la distensibilidad. En ausencia de una recuperación elástica normal se pierde el apoyo normal de las vías respiratorias no cartilaginosas. Sobreviene el colapso espiratorio prematuro de las vías respiratorias, con los síntomas de obstrucción y hallazgos fisiológicos característicos.

El cuadro patológico del enfisema es de destrucción progresiva de las unidades respiratorias terminales, o del parénquima pulmonar distal a los bronquiolos terminales. Los cambios inflamatorios de la vía respiratoria son mínimos, si acaso se presentan; aunque es posible observar algo de hiperplasia glandular mucosa en las grandes vías respiratorias de conducción. En el intersticio de las unidades respiratorias proliferan algunas células inflamatorias, pero el hallazgo principal es la pérdida de paredes alveolares y el alargamiento de los espacios aéreos. También se pierden los capilares alveolares, lo que puede disminuir la capacidad de difusión e hipoxemia progresiva, en particular con el ejercicio.

La destrucción alveolar no se presenta de manera uniforme en todos los casos de enfisema. Se han descrito variaciones anatómicas con base en el patrón de destrucción de la unidad respiratoria terminal (o ácido, como también se le conoce). En el enfisema centroacinar, la



Figura 9-22. Esquema de la hipótesis elastasa-antielastasa para el enfisema. La activación se representa por líneas continuas, la inhibición por líneas punteadas. El pulmón está protegido de la lesión elastolítica por un inhibidor de la  $\alpha_1$  antitripsina y la  $\alpha_2$  macroglobulina. El inhibidor del moco bronquial protege las vías respiratorias. La elastasa proviene principalmente de los neutrófilos, pero los macrófagos secretan una metaloproteasa elásticasiforme y pueden ingerir, para liberarla después, la elastasa del neutrófilo. Los oxidantes provenientes de los neutrófilos y de los macrófagos o del humo del cigarrillo pueden inactivar al inhibidor de la  $\alpha_1$  antitripsina y posiblemente interferir con la reparación de la matriz pulmonar. Los antioxidantes endógenos como la superóxido dismutasa, el glutatión y la catalasa protegen el pulmón contra la lesión oxidante. (Modificada y reproducida con autorización de Snider GL: Experimental studies on emphysema and chronic bronchial injury Eur J Respir Dis 1986; 146[Suppl]:17.)

destrucción está sobre todo en el centro de la unidad respiratoria terminal con los bronquiolos respiratorios y conductos alveolares relativamente esparcidos. Este patrón es el que se asocia con más frecuencia con el tabaquismo prolongado. El enfisema panacinar involucra la destrucción global de la unidad respiratoria terminal con distensión difusa del espacio aéreo. Éste es el patrón típico, aunque no único, que se presenta en la deficiencia del inhibidor de la  $\alpha_1$  antitripsina. Es importante hacer notar que la diferenciación entre ambos patrones es, en gran medida, patológica, y que en la presentación clínica no existe diferencia significativa. Un patrón de enfisema adicional de importancia clínica es el enfisema buloso. Las bulas son grandes espacios aéreos confluentes formados por destrucción o distensión progresiva locales de mayor intensidad, de las unidades pulmonares. La importancia de las bulas radica en el efecto compresor que pueden ejercer sobre el pulmón circundante y el gran espacio muerto fisiológico concomitante con estas estructuras.

## Manifestaciones clínicas

### A. Bronquitis crónica

Las manifestaciones clínicas de la bronquitis crónica son principalmente consecuencia de los procesos obstruccionales e inflamatorios de la vía respiratoria.

- Tos productiva:** la tos produce esputo espeso y a menudo purulento debido a la inflamación local y a la gran probabilidad de colonización e infección bacterianas. La viscosidad se incrementa, en gran medida, como resultado de la presencia de DNA libre (de gran peso molecular y sumamente viscoso) proveniente de las células lisadas. Con el aumento de la inflamación y lesión de la mucosa se puede presentar hemoptisis, pero ésta por lo general es mínima. El esputo no tiene olor pútrido, como sería el caso con una infección anaerobia por un absceso. La tos, muy eficaz para la limpieza de las vías respiratorias normales, tiene menos eficacia debido al estrechamiento del calibre de la vía respiratoria y al gran volumen y viscosidad de las secreciones.
- Sibilancias:** el estrechamiento persistente de la vía respiratoria y la obstrucción con moco pueden producir sibilancias localizadas o más difusas. Esto puede responder a los broncodilatadores y representa un componente reversible de la obstrucción.
- Estertores inspiratorios y espiratorios gruesos:** la mayor producción de moco, junto con la deficiencia en la función mucociliar escaladora, dejan exceso de secreciones en las vías respiratorias, incluso con el aumento de la tos. Se escuchan más en las vías respiratorias de mayor calibre durante la respiración normal o con la tos.
- Examen cardiaco:** es común la taquicardia, en especial con las exacerbaciones de la bronquitis o con la hipoxemia. Si esta última es importante y crónica, puede causar la hipertensión pulmonar, y el examen cardiaco manifiesta un notable sonido de cierre de la válvula pulmonar ( $P_2$ ) o aumento de la presión venosa yugular y edema periférico debidos a insuficiencia cardiaca derecha.
- Imágenes:** por lo general, los hallazgos en la radiografía de tórax incluyen aumentos en volúmenes pulmonares con relativa depresión de los diafragmas, consistentes con hiperinflación. A menudo se observan densidades en líneas paralelas ("líneas de rieles") en las paredes bronquiales engrosadas. El posible aumento del tamaño cardiaco sugiere sobrecarga de volumen del corazón derecho. Las arterias pulmonares prominentes son comunes y consistentes con la hipertensión pulmonar.
- Pruebas de función pulmonar:** la obstrucción difusa de la vía respiratoria se demuestra en las pruebas funcionales pulmonares como una disminución global de los flujos y volúmenes espiratorios. Disminuyen el  $VEF_1$ , la CVF y la proporción  $FEV_1/CVF$  (% del  $VEF_1$ ). La curva flujo-volumen espiratoria demuestra una limitación sustancial del flujo (figura 9-20). Algunos pacientes pueden responder a los broncodilatadores. La medición de los volúmenes pulmonares revela un incremento en el VR y en la CRE, lo cual refleja el aire atrapado en los pulmones como resultado de la obstrucción difusa de la vía respiratoria y un cierre temprano de ésta con volú-

menes pulmonares grandes. La DLCO es normal y refleja la conservación del lecho capilar alveolar.

- Gases sanguíneos arteriales:** la disparidad ventilación/perfusión se presenta con frecuencia en la bronquitis crónica. La  $A-a \Delta PO_2$  aumenta, y a menudo se presenta hipoxemia, debido principalmente a regiones importantes de índices  $V/Q$  bajos (derivación fisiológica); la hipoxemia en reposo tiende a ser más intensa que en el enfisema. Conforme aumenta la obstrucción, incrementa la  $PCO_2$  (hipercapnia) y acidosis respiratoria, con alcalosis metabólica compensadora.
- Policitemia:** la hipoxemia crónica se acompaña con incremento variable en el hematocrito mediado por eritropoyetina. Con la hipoxia más intensa y prolongada, el hematocrito puede incrementarse a más de 50%.

### B. Enfisema

El enfisema se presenta como una enfermedad no inflamatoria manifestada por disnea, obstrucción progresiva e irreversible de la vía respiratoria y anomalías del intercambio gaseoso, en particular con el ejercicio.

- Ruidos respiratorios:** en el enfisema los ruidos respiratorios disminuyen de intensidad, lo cual refleja disminución del flujo de aire, prolongación del tiempo espiratorio y la notable hiperinflación pulmonar. Las sibilancias, si acaso se presentan, tienen poca intensidad. Si no hay procesos sobrepuestos como la infección, los estertores se presentan rara vez.
- Examen cardiaco:** la taquicardia se puede presentar igual que en la bronquitis crónica, en especial con exacerbaciones o hipoxemia. La hipertensión pulmonar es una consecuencia frecuente de la obliteración vascular pulmonar y de la hipoxemia concomitante. El examen cardiaco puede indicar cierre notable de la válvula pulmonar (incremento de  $P_2$ , componente pulmonar del segundo ruido cardiaco), o aumento de la presión venosa yugular y edema periférico por insuficiencia cardiaca derecha.
- Imágenes:** por lo general se presenta hiperinflación con aplanamiento de los hemidiafragmas y aumento del diámetro anteroposterior del tórax. La destrucción pan-quimatoso atenúa la trama vascular periférica pulmonar, a menudo con dilatación proximal de la arteria pulmonar por hipertensión pulmonar secundaria. También pueden presentarse cambios quísticos o bulosos.
- Pruebas de función pulmonar:** la destrucción del parénquima pulmonar y la pérdida de la recuperación elástica del pulmón son las causas fundamentales de anomalías observadas en la función pulmonar. La pérdida de la recuperación elástica en el tejido pulmonar que apoya las vías respiratorias incrementa la compresión dinámica de las vías respiratorias (figura 9-9), en especial durante la espiración forzada; disminuyen todas las velocidades de flujo. Con el colapso prematuro de la vía respiratoria disminuyen el  $VEF_1$ , la CVF y la proporción  $FEV_1/CVF$  (% del  $VEF_1$ ). Como en la bronquitis crónica y el asma, la curva flujo-volumen espiratoria demuestra una limitación sustancial del flujo (figura 9-20). La prolongación del tiempo espiratorio, el cierre temprano

de la vía respiratoria por la pérdida de la recuperación elástica, y el consiguiente atrapamiento del aire incrementan el VR y la CRF, aunque a menudo una cantidad sustancial de este incremento proviene del gas atrapado en unidades pulmonares mal comunicadas o incomunicadas, incluso en las bulas. Por lo general, la DLCO disminuye en proporción con la extensión del enfisema, lo cual refleja pérdida progresiva de los alveolos y de los lechos capilares de éstos.

5. Gases sanguíneos arteriales: el enfisema es una enfermedad de destrucción de la pared alveolar. La pérdida de los capilares alveolares crea áreas de alta ventilación en relación con la perfusión. En forma típica, los pacientes con enfisema se adaptan a proporciones V/Q muy elevadas, por lo que incrementan su ventilación por minuto. Ellos mantienen concentraciones de  $PO_2$  y  $PCO_2$  cerca de lo normal pese a lo avanzado de la enfermedad. El análisis de los gases en sangre arterial invariablemente muestra aumento en la diferencia alveolar-arterial de  $PO_2$  ( $A-a \Delta PO_2$ ). Conforme aumenta la gravedad de la enfermedad y hay pérdida adicional de la perfusión capilar, la de DLCO disminuye, ocasionando desaturación de la hemoglobina arterial con el ejercicio y más tarde con el reposo. En la enfermedad grave por lo general se presentan hipercapnia, acidosis respiratoria y alcalosis metabólica compensadora.
6. Policitemia: igual que en la bronquitis crónica, la hipoxemia crónica con frecuencia se acompaña con aumento del hematocrito.

30. Mencionar ocho síntomas y signos de la bronquitis crónica.

31. Mencionar seis síntomas y signos del enfisema.

## ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA: FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

El término "enfermedad difusa del parénquima pulmonar" denota una amplia variedad de procesos pulmonares, algunos de causa desconocida, cuya característica común es la infiltración o inflamación del parénquima pulmonar y la cicatrización de éste (figura 9-23). La consecuencia común de estos variados procesos patológicos es la fibrosis pulmonar diseminada que incrementa la recuperación elástica pulmonar y disminuye la distensibilidad pulmonar, todo lo cual se conoce como enfermedad pulmonar restrictiva.

Las neumopatías parenquimatosas difusas a menudo se conocen como neumopatías intersticiales, pero el adjetivo "intersticial" es una característica inadecuada para el proceso fisiopatológico. El intersticio pulmonar es el espacio anatómico limitado por las membranas basales del epitelio y endotelio, y normalmente contiene células mesenquimatosas (p. ej., fibroblastos), moléculas de la matriz extracelular (p. ej., colágena, elastina y proteoglicanos), y algunos leucocitos tisulares que incluyen células cebadas y linfocitos. Por lo general, las llamadas enfermedades intersticiales pulmonares no se restringen al intersticio anatómico, sino que también incluyen las inflamaciones del epitelio alveolar y de la mucosa de la vía respiratoria de conducción. La fibrosis resultante suele presentarse en el parénquima pulmonar con efectos globales sobre la estructura y función pulmonares.

El proceso patológico y las consecuencias fisiológicas que se observan en la fibrosis pulmonar idiopática son típicas de otras causas de enfermedad pulmonar parenquimatosas difusas, sobre todo en sus etapas avanzadas. Por esta razón se comenta como ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática.

## AUTOEVALUACIÓN

27. ¿Cuál es la principal causa de bronquitis crónica?
28. Describir los cambios fisiopatológicos en el enfisema comparados con los de la bronquitis crónica.
29. ¿En cuál proteína se presentan mutaciones fuertemente correlacionadas con aumento en el riesgo de enfisema?

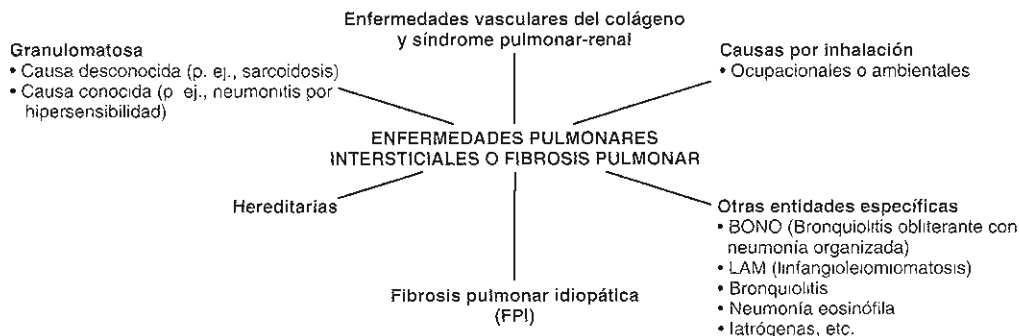


Figura 9-23. Categorías de la enfermedad pulmonar parenquimatosas difusa. En ausencia de neoplasia subyacente o de antecedentes de quimioterapia o de radioterapia, la enfermedad pulmonar parenquimatosas difusa puede agruparse a grandes rasgos en las categorías clínicas que se muestran. La fibrosis pulmonar idiopática se presenta en la mayoría de estos pacientes. (Reproducida con autorización de Raghu G. Hertz: Interstitial lung diseases: Genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. *Semin Respir Med* 1993;14:323.)

## Presentación clínica

La fibrosis pulmonar idiopática, también conocida como fibrosis pulmonar intersticial o alveolitis fibrosante críp-tógena, es una enfermedad poco frecuente de causa desconocida caracterizada por inflamación crónica de las paredes alveolares que causa fibrosis intensa, difusa y progresiva, y destrucción de la arquitectura pulmonar normal. Este proceso origina un defecto restrictivo, con alteración de la ventilación y aumento del trabajo respiratorio, y lesión vascular destructora y obliterante que puede deteriorar intensamente la perfusión y el intercambio gaseoso normales del pulmón.

La presentación típica de la fibrosis pulmonar idiopática es un inicio insidioso de disnea progresiva, por lo general acompañada de tos corta, seca y persistente. Por lo general no se presentan fiebre y dolor torácico. Con la progresión de la enfermedad, la disnea empeora y se presenta incluso en reposo. Con frecuencia se presentan cianosis digital e hipocratismo digital; el incremento de la hipertensión pulmonar puede causar insuficiencia cardíaca derecha y edema periférico.

## Etiología y epidemiología

La fibrosis pulmonar idiopática suele presentarse entre los 50 y 70 años de edad, con un ligero predominio en varones. Se desconoce el agente causal. Muchas exposiciones ambientales y enfermedades sistémicas específicas pueden producir un patrón clínico similar, si no idéntico, al que se presenta en la fibrosis pulmonar idiopática. En la evaluación de un paciente con enfermedad pulmonar parenquimatosas difusa es importante considerar causas alternas, ya que éstas pueden alterar la evaluación o las opciones del tratamiento. Se ha descrito una variante familiar de la fibrosis pulmonar intersticial, pero es muy rara; al parecer los casos carecen de bases genéticas.

## Fisiopatología

Se desconoce la agresión primaria que da origen a la respuesta fibrótica. Incluso en las enfermedades parenquimatosas difusas de causa conocida, como la enfermedad pulmonar por hipersensibilidad o asbestosis, no están claramente establecidos los eventos específicos en su inicio. Sin embargo, en la fibrosis pulmonar idiopática y en otras enfermedades parenquimatosas difusas pulmonares existe una serie de eventos celulares comunes que median y regulan el proceso inflamatorio y la respuesta fibrótica. Este conjunto de eventos, esbozado en el cuadro 9-5, incluye: 1) lesión tisular inicial; 2) lesión y activación vasculares con incremento de la permeabilidad, exudado de proteínas plasmáticas al espacio extravascular, y trombosis y trombólisis variables; 3) lesión y activación epiteliales con pérdida de la integridad de la barrera y liberación de mediadores proinflamatorios; 4) incremento de la adherencia leucocitaria al endotelio activado con tránsito de leucocitos activados al intersticio; y 5) procesos continuos de lesión y reparación caracterizados por modificaciones en las poblaciones celulares e incremento en la producción de matriz.

**Cuadro 9-5. Eventos celulares involucrados en lesión y fibrosis pulmonares**

Lesión tisular
Activación del endotelio vascular y cambios en la permeabilidad con trombosis y trombólisis
Lesión y activación epiteliales
Arribo, activación y proliferación de leucocitos
Lesión, remodelamiento y fibrosis tisulares adicionales:
Perpetuación de la inflamación tisular
Resolución incompleta o retrasada de la trombosis intersticial
Proliferación del fibroblasto y producción o depósito de la molécula de la matriz
Proliferación y repoblación epiteliales

Se considera que en la fibrosis pulmonar idiopática los eventos inflamatorio y fibrótico están mediados por un extenso y complejo arreglo de efectores y células blanco, y productos específicos de éstas. Es apropiado un resumen de estos efectos.

El evento fisiopatológico inicial en la fibrosis pulmonar idiopática es en la lesión y activación del epitelio y del endotelio alveolares. Se pierden las células epiteliales tipo I y se sustituyen con células tipo II en proliferación. Las células epiteliales de las vías respiratorias participan en el reclutamiento y activación de las células inflamatorias, mediados por citocinas, entre las que se incluyen neutrófilos y linfocitos. El reclutamiento y activación de neutrófilos y linfocitos también están mediados por la lesión y activación del endotelio vascular; esto tiene lugar mediante la acción coordinada de múltiples citocinas, y despliega un repertorio específico de moléculas de adhesión celular en las células endoteliales y leucocitos específicos. Los fibroblastos también se activan mediante estas citocinas proinflamatorias locales, y proliferan en el intersticio, submucosa y luz alveolar. Los fibroblastos tienen una función doble: amplifican los eventos inflamatorios locales mediante la liberación de citocinas, al tiempo que producen moléculas de la matriz (entre las que se incluyen el colágeno), involucradas en la fibrosis tisular. La perpetuación de este patrón de activación y proliferación de los fibroblastos, y de aumento en el depósito de matriz tisular, tiene lugar bajo la influencia de células inflamatorias, que incluyen linfocitos, macrófagos alveolares y neutrófilos y, también, eosinófilos y células cebadas, los cuales incrementan sus cantidades de manera variable.

Los hallazgos histológicos pronostican las anomalías fisiológicas vinculadas con la enfermedad pulmonar parenquimatosas difusa. El proceso de la lesión y cicatrización tisulares no es uniforme o sincrónico. Por lo general, la enfermedad consiste en un proceso no homogéneo con regiones de lesión y fibrosis intensas a menudo entremezcladas con el pulmón relativamente sano. En las primeras etapas de la enfermedad, la infiltración leucocitaria de las estructuras alveolares acompaña a la hiperplasia epitelial tipo II alveolar circunscrita a manera de parches. La destrucción del epitelio alveolar normal también produce un

cambio importante en la producción y recambio del factor tensoactivo, con incremento en la tensión superficial de los alveolos en las unidades pulmonares afectadas. A esto siguen aumentos en la leucocitosis tisular, proliferación del fibroblasto y en la formación de cicatrices. En el intersticio alveolar y en las regiones de la submucosa se incrementan notablemente las cantidades de linfocitos, predominantemente linfocitos T, y de células cebadas. Lo mismo acontece con los depósitos de colágeno y elastina. Con la evolución de la enfermedad se presenta destrucción alveolar progresiva con grandes regiones de fibrosis y espacios aéreos residuales recubiertos con epitelio cuboide; esto se observa en las radiografías como panal de abejas. Con esta destrucción alveolar se oblitera el lecho vascular acompañante, también con un patrón de parches.

Este patrón de lesión pulmonar produce alteraciones en la fisiología que incluyen incremento de la recuperación elástica y menor distensibilidad pulmonar, modificación del intercambio gaseoso y anomalías vasculares pulmonares.

## Manifestaciones clínicas

### A. Síntomas y signos

1. Tos: con las distorsiones bronquial y bronquiolar que acompañan a la lesión fibrótica en las unidades respiratorias terminales, tiene lugar la irritación crónica de las vías respiratorias y se produce tos crónica. Aunque puede haber lesión de las células epiteliales, no se presentan hipersecreción de moco ni tos productiva.
2. Disnea y taquipnea: en la fibrosis pulmonar múltiples factores contribuyen a la disnea. Con la fibrosis del parénquima pulmonar, así como con la disminución de los efectos normales del factor tensoactivo, se requiere mayor presión de distensión para la inspiración. El incremento en los estímulos provenientes de las fibras C en las paredes alveolares fibróticas o de los receptores de estiramiento en la pared torácica pueden captar el incremento de la fuerza necesaria para inflar los pulmones con menos distensibilidad. La disminución del lecho capilar y el engrosamiento de la membrana alveolar-capilar contribuyen a la limitación de la difusión y al incremento de la hipoxia con el ejercicio. En la enfermedad grave, la alteración en el intercambio gaseoso con incoordinación  $\dot{V}/\dot{Q}$  puede producir hipoxia incluso en reposo. La taquipnea es consecuencia de la hipoxia y del incremento del impulso respiratorio evidente a partir de los estímulos de los receptores sensoriales pulmonares. Un patrón de respiración rápida y superficial disminuye el trabajo respiratorio para enfrentar el aumento de la recuperación elástica pulmonar.
3. Estertores inspiratorios: con frecuencia se presentan estertores inspiratorios secos, finos y difusos que reflejan la apertura sucesiva de las unidades respiratorias durante la inspiración, mismas que están colapsadas debido a la fibrosis y a la pérdida del factor tensoactivo normal.
4. Hipocratismo digital: el hipocratismo de dedos de manos y pies es un hallazgo frecuente, pero se desconoce la causa. No se ha establecido relación alguno con ninguna variable fisiológica específica, incluso la hipoxemia.

5. Examen cardíaco: como en la hipoxemia por otras causas, el examen cardíaco puede poner de manifiesto la hipertensión pulmonar con un ruido notable del cierre de la válvula pulmonar ( $P_2$ ). Esto puede acompañarse con sobrecarga o descompensación del corazón derecho, aumento de la presión venosa yugular, estertor de la regurgitación tricuspídea, o con un tercer ruido cardíaco en el lado derecho ( $S_3$ ).

### B. Imágenes

Los hallazgos radiográficos característicos son volúmenes pulmonares pequeños, con incrementos en las densidades más notables en la periferia pulmonar. La fibrosis que rodea los pequeños espacios aéreos expandidos se aprecia como panal de abejas. Con la hipertensión pulmonar crecen los troncos de las arterias pulmonares, al tiempo que la destrucción vascular periférica produce una rápida atenuación de los vasos hacia el exterior de las regiones hiliares.

### C. Pruebas de función pulmonar

La fibrosis pulmonar típica produce un patrón restrictivo, con disminución de CPT,  $VEF_1$  y CVF, al tiempo que se conserva, o incluso aumenta, la proporción  $FEV_1/CVF$  (% del  $VEF_1$ ) (figura 9-24). El aumento de la elasticidad produce velocidad de flujo espiratorio normal o aumentada, una vez que se ajusta al volumen pulmonar. En la fibrosis pulmonar, la  $DI.CO$  disminuye de manera progresiva en función de la obliteración fibrótica de los capilares pulmonares.

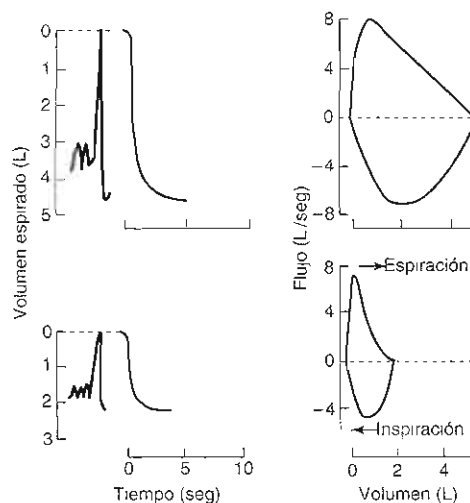
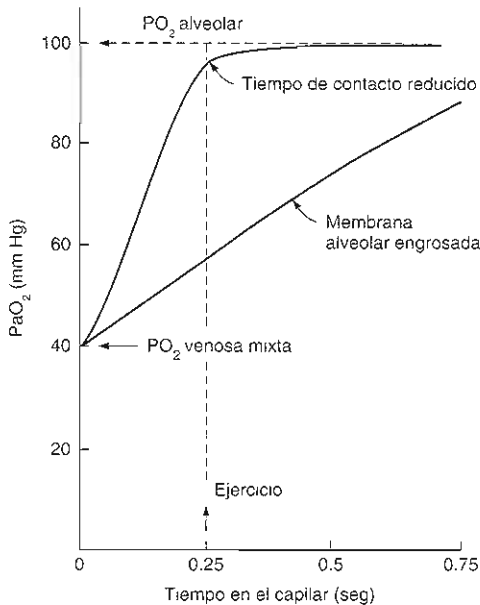


Figura 9-24. Defecto ventilatorio restrictivo. Se muestran espirometrías y curvas de flujo-volumen de un paciente normal (arriba) y de un paciente con un defecto ventilatorio restrictivo (abajo). Compárese con la figura 9-20. (Modificada y reproducida con autorización de Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 2nd ed. Saunders, 1994.)

#### D. Gases sanguíneos arteriales

La hipoxemia es frecuente en la fibrosis pulmonar y resulta de un incremento en el espacio muerto fisiológico y de una ventilación por minuto relativamente fija. Esto incrementa las regiones mal emparejadas con  $\dot{V}/\dot{Q}$  alto y bajo. El deterioro de la difusión empeora según la intensidad de la fibrosis, lo que contribuye a la desaturación inducida por el ejercicio, pero rara vez produce hipoxia en reposo excepto en la enfermedad grave (figura 9-25). El incremento del gasto cardíaco durante el ejercicio disminuye el tiempo de tránsito de la sangre a través de los lechos capilares alveolares e incrementa la limitación de la carga de oxígeno de la hemoglobina. También disminuye la  $P_{CO_2}$  arterial como consecuencia del aumento de la ventilación bajo los estímulos de la hipoxia y la fibrosis pulmonar. La  $P_{aCO_2}$  queda por arriba de lo normal sólo en las etapas tardías de la enfermedad o durante el ejercicio, cuando el incremento de la recuperación elástica pulmonar y el trabajo respiratorio evitan la ventilación apropiada. La hipercapnia es un signo de gravedad, ya que señala la incapacidad para conservar la ventila-



**Figura 9-25.** Cambio de la  $P_{aO_2}$  a lo largo del capilar pulmonar. El tiempo de tránsito típico para un eritrocito a lo largo de un capilar alveolar es de 0.75 seg. En el pulmón normal, la diferencia de la presión parcial y la velocidad de difusión del  $O_2$  a través de la barrera alveolocapilar aseguran la saturación completa de la hemoglobina en 0.25 seg. Por tanto, incluso con un menor tiempo de tránsito capilar durante el ejercicio, el pulmón normal permite la saturación básicamente completa de la hemoglobina en el capilar alveolar. Con el engrosamiento de la barrera alveolocapilar, como en el caso de la fibrosis pulmonar, disminuyen las velocidades de difusión y es posible que la sangre alveolar-capilar no se sature por completo con el  $O_2$ , incluso en reposo. Es obvio que con el ejercicio progresivo puede ocurrir una mayor desaturación de la sangre. (Reproducida con autorización de West JB: *Pulmonary Pathophysiology. The Essentials*. Williams & Wilkins, 1992.)

ción alveolar adecuada debido a un aumento del índice  $V_D/V_T$  o el exceso de trabajo respiratorio.



#### AUTOEVALUACIÓN

32. ¿Cuál es el efecto de la enfermedad pulmonar intersticial sobre la función pulmonar?
33. Mencionar cinco eventos en la fisiopatología de la fibrosis pulmonar idiopática.
34. Mencionar ocho síntomas y signos de la fibrosis pulmonar idiopática.

## EDEMA PULMONAR

### Presentación clínica

El edema pulmonar es la acumulación excesiva de líquido en el espacio extravascular de los pulmones. Esta acumulación puede acontecer con lentitud, como en el caso de un paciente con insuficiencia renal oculta, o súbitamente, como en un paciente con insuficiencia ventricular izquierda subsiguiente a un infarto agudo del miocardio. Lo más frecuente es que el edema pulmonar se presente con disnea. La disnea consiste en la respiración percibida por un paciente como incómoda o productora de ansiedad y desproporcionada con el grado precedente de actividad. Al principio, el paciente sólo nota la disnea con el ejercicio, pero puede progresar hasta presentar la disnea en reposo. En los casos graves, el edema pulmonar puede acompañarse con edema líquido en el esputo y producir insuficiencia respiratoria aguda.

### Etiología

El edema pulmonar es un problema frecuente relacionado con diversos padecimientos médicos (cuadro 9-6). En vista de las múltiples causas, es útil pensar en el edema pulmonar desde el punto de vista de los principios fisiológicos subyacentes.

### Fisiopatología

Todos los vasos sanguíneos presentan fuga de líquidos. En el adulto la fuga de líquidos proveniente de la circulación pulmonar representa menos de 0.01% del flujo sanguíneo pulmonar, o una filtración basal de aproximadamente 15 mL/h. Dos tercios de este flujo es a través del endotelio capilar de los pulmones hacia el espacio intersticial pericapilar (figura 9-26). Éste constituye 1 de los 2 espacios extravasculares pulmonares, el espacio intersticial y el espacio aéreo, el cual contiene los alveolos y las vías respiratorias de conexión. Estos dos espacios están protegidos por barreras diferentes. El endotelio de los capilares pulmonares limita la extravasación al espacio intersticial, en tanto que el epitelio alveolar recubre los espacios aéreos y los protege contra el libre movi-

**Cuadro 9-6. Causas del edema pulmonar****Incremento de la presión transmural capilar pulmonar**

- Aumento de la presión auricular izquierda
  - Insuficiencia ventricular izquierda, aguda o crónica
  - Estenosis de la válvula mitral
- Hipertensión venosa pulmonar
  - Enfermedad pulmonar venooclusiva
- Incremento del volumen sanguíneo capilar
  - Expansión iatrogénica del volumen
  - Insuficiencia renal crónica
- Disminución de la presión intersticial
  - Reexpansión rápida de un pulmón colapsado
- Disminución de la presión coloidosmótica del plasma
  - Hipoalbuminemia: síndrome nefrótico, insuficiencia hepática

**Incremento de la permeabilidad endotelial capilar pulmonar**

- Toxinas circulantes: bacteriemia, pancreatitis aguda
- Neumonía infecciosa
- Coagulación intravascular diseminada
- Traumatismo no torácico acompañado de hipotensión ("pulmón de choque")
- Edema pulmonar de grandes alturas
  - Secundario a derivación cardiopulmonar

**Incremento de la permeabilidad en el epitelio alveolar**

- Toxinas inhaladas: oxígeno, fosgeno, cloro, humo
- Aspiración del contenido ácido del estómago
- Ahogamiento o casi ahogamiento
  - Depleción del factor tensoactivo mediante ventilación mecánica con presión positiva para un gran volumen respiratorio

**Disminución de la depuración linfática**

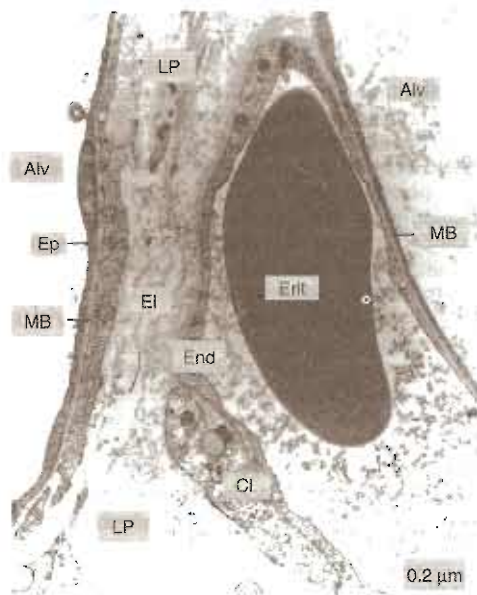
- Resección pulmonar (lobectomía) con muestreo de los ganglios linfáticos regionales
- Diseminación linfática del carcinoma
- Posterior a trasplante pulmonar

**Mecanismos inciertos**

- Edema pulmonar neurógeno
- Sobredosis de narcótico
- Transfusiones múltiples

miento de los líquidos. El líquido del edema en realidad no ingresa al espacio alveolar debido a que el epitelio alveolar es casi impermeable al paso de las proteínas. Esta barrera proteínica crea un poderoso gradiente osmótico que favorece la acumulación del líquido en el intersticio.

La cantidad de líquido que cruza el endotelio de los capilares pulmonares está determinada por la superficie del lecho capilar, la permeabilidad de la pared vascular y la presión neta que conduce dicho líquido a través de esta pared (presión transmural o de conducción). La presión transmural representa el equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas netas que tienden a mover el líquido al exterior de los capilares, y las fuerzas osmóticas coloides netas que tienden a conservarlo dentro. Detrás de casi todas las presentaciones clínicas del edema pulmonar está el desequilibrio en uno o más de estos cuatro factores: permeabilidad



**Figura 9-26.** Edema pulmonar intersticial. La micrografía electrónica muestra el corte transversal del tabique alveolar y un capilar pulmonar. A la derecha se unen la membrana basal del epitelio alveolar y el endotelio capilar. Por tanto, esta barrera es delgada (0.2  $\mu\text{m}$ ), con lo cual se optimiza el intercambio gaseoso y se inhibe la acumulación de líquido del edema. Por otro lado, el espacio intersticial contiene tejido conjuntivo que se continúa con el tejido conjuntivo laxo de los intersticios perivascular y peribronquial. El líquido del edema se acumula primero en este espacio pericapilar. La continuidad de los espacios intersticiales proporciona una vía para el movimiento del líquido del edema en dirección central alejada de las regiones de intercambio gaseoso. (Alv, alveolo; Ep, célula epitelial; MB, membrana basal; EI, espacio intersticial; Erit, eritrocito; LP, líquido pericapilar; End, célula endotelial) (Reproducida con autorización de Fishman AP. Pulmonary edema. *Circulation* 1972;46:390.)

del endotelio capilar, permeabilidad del endotelio alveolar, presión hidrostática y presión osmótica coloides.

En la práctica clínica estos cuatro factores se agrupan en dos tipos de edema pulmonar: cardiogénico, que se refiere al edema por un incremento neto en la presión transmural (hidrostática u osmótica); y el no cardiogénico, que se refiere al edema por incremento en la permeabilidad. El primero es principalmente un proceso mecánico; el último, inflamatorio. Sin embargo, estos dos tipos de edema pulmonar no son excluyentes, sino que están estrechamente relacionados: el edema pulmonar se presenta cuando la presión transmural es excesiva para una permeabilidad capilar determinada. Por ejemplo, en presencia de un epitelio capilar lesionado, los pequeños incrementos en una presión transmural por lo demás normal, pueden producir grandes incrementos en la formación de edema. De manera similar, si se lesiona la barrera epitelial alveolar, incluso la filtración basal a través de un endotelio intacto puede producir inundación alveolar.

Diversos mecanismos ayudan en la depuración del ultrafiltrado y protegen contra la acumulación de éste a manera de edema pulmonar. Aunque en los tabiques alveolares no existen linfáticos, en el espacio pericapilar existen linfáticos "yuxtaalveolares", que normalmente depuran todo el ultrafiltrado. El intersticio pericapilar queda contiguo a los intersticios perivascular y peribronquial. La presión intersticial es negativa respecto al intersticio pericapilar, de manera que el líquido del edema avanza en dirección central, lejos de los espacios aéreos. En efecto, los intersticios perivascular y peribronquial actúan como un resumiendo para el líquido del edema. Ambos pueden acomodar aproximadamente 500 mL con un aumento ligero en la presión hidrostática intersticial. Como el líquido del edema es proteína agotada en comparación con la sangre, existe un equilibrio osmótico que favorece la resorción hacia el torrente sanguíneo, a partir del intersticio. Esto constituye la fuente principal de la resorción del líquido a partir de las regiones de colección. Los intersticios perivascular y peribronquial también están contiguos a los tabiques interlobulares y a la pleura visceral. En el edema pulmonar aumenta el flujo intersticial hacia el espacio pleural donde los linfáticos de la pleura parietal son muy eficientes para la depuración. Los derrames pleurales en los pacientes con aumento de la presión venosa pulmonar representan otro reservorio para el líquido del edema, que puede comprometer la función respiratoria menos de lo que sería el caso con la misma cantidad de líquido en el parénquima pulmonar. Finalmente, hay evidencia de que el líquido del edema puede viajar a lo largo del intersticio hasta el mediastino, y en éste captarlo los linfáticos existentes.

En algún momento crítico no determinado después de que se han llenado los intersticios perivascular y peribronquial, el incremento en la presión hidrostática intersticial origina el ingreso del líquido del edema en el espacio alveolar (figura 9-27). Aún se desconoce la vía seguida hacia el espacio alveolar.

En el caso del edema pulmonar cardiogénico, el aumento en la presión transmural puede resultar de un incremento en la presión venosa pulmonar (que incrementa la presión hidrostática capilar), un incremento en la tensión superficial alveolar (y de éste una disminución en la presión hidrostática intersticial), o de una disminución en la presión osmótica coloide capilar. El líquido intersticial se acumula cuando la velocidad de ultrafiltración supera la capacidad de los linfáticos pericapilares para retirar el filtrado. Si la velocidad de formación excede continuamente la depuración linfática, causa inundación alveolar. Como ésta se debe a un ultrafiltrado plasmático, en el edema pulmonar cardiogénico el líquido del edema tiene un contenido bajo de proteínas, por lo general menos de 60% del contenido proteinico normal del plasma del paciente.

En ocasiones el edema pulmonar no cardiogénico (por incremento de la permeabilidad) se menciona clínicamente como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). El líquido alveolar se acumula como resultado de la pérdida de integridad del epitelio alveolar, lo cual permite a los solutos y moléculas grandes, como la albúmina, ingresar al espacio alveolar. Estos cambios pueden causar lesión directa al epitelio alveolar por toxinas inhaladas o infección pul-

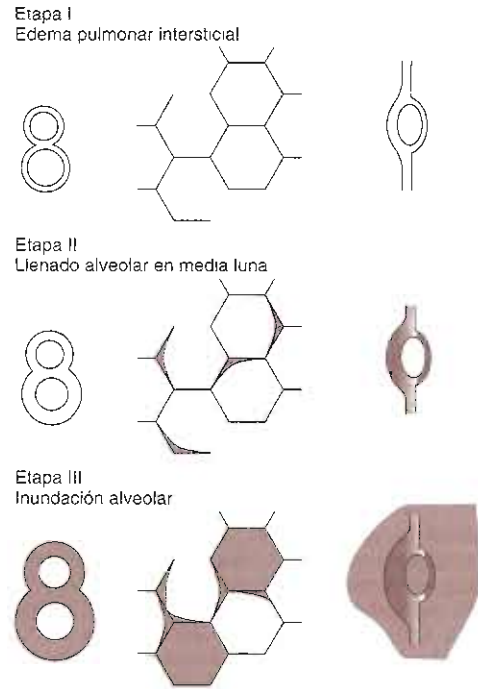


Figura 9-27. Etapas en la acumulación del líquido en el edema pulmonar. Las tres columnas representan tres vistas anatómicas de la acumulación progresiva del líquido en el edema pulmonar. De izquierda a derecha, las columnas representan un corte transversal del fascículo broncovascular para mostrar el tejido conjuntivo laxo que rodea la arteria pulmonar y la pared bronquial, un corte transversal de los alveolos fijados en inflación, y el corte transversal del capilar pulmonar. La primera etapa consiste en la acumulación excéntrica del líquido en el espacio intersticial pericapilar. El confinamiento del líquido del edema a un lado del capilar conserva la transferencia gaseosa mejor que la acumulación simétrica. Cuando la formación del líquido del edema excede el retro linfático, se distiende el intersticio peribroncovascular. En esta etapa no se presenta inundación alveolar, pero existe un llenado en luna creciente de los alveolos. La tercera etapa es la inundación alveolar. Obsérvese que cada alveolo individual puede estar totalmente lleno o tener un llenado mínimo en forma de luna creciente. Es probable que este patrón se presente debido a la interferencia del edema alveolar con el factor tensoactivo y, por arriba de algún umbral, tenga lugar un incremento en las fuerzas de superficie que aumenta en gran medida la presión transmural y da origen a la inundación. (Modificada y reproducida con autorización de Nunn JF. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 4th ed. Butterworth-Heinemann, 1993.)

monar, o presentarse después de la lesión primaria al endotelio de los capilares por toxinas circulantes. Esto a diferencia del edema pulmonar cardiogénico, donde suelen estar intactos el epitelio alveolar y el endotelio capilar. Debido a la dilaceración de la barrera epitelial, el líquido del edema por aumento de la permeabilidad tiene un gran contenido proteinico, por lo general superior a 70% del contenido proteinico del plasma del paciente. La lista de causas potenciales de lesión es grande y acompaña a un grupo diverso de entidades clínicas (cuadro 9-6). La razón por la cual en



este síndrome se agrupan muchos problemas diferentes es que éstos comparten la lesión al epitelio alveolar y el daño al factor tensoactivo pulmonar, lo que produce cambios característicos en la mecánica y función pulmonares.

Con la lesión por inhalación, como la producida por el gas mostaza durante la Primera Guerra Mundial, se presenta una lesión química directa del epitelio alveolar que rompe esta barrera celular normalmente rígida. La presencia en el alveolo de líquido abundante en proteínas, en particular de fibrinógeno y de productos de la degradación de la fibrina, inactiva el factor tensoactivo pulmonar y produce un gran aumento de la tensión superficial. Esto disminuye la distensibilidad pulmonar y causa inestabilidad alveolar, que dan lugar a regiones de atelectasia. El incremento de la tensión superficial disminuye la presión hidrostática intersticial y favorece todavía más el movimiento del líquido hacia el alveolo. Una monocapa del factor tensoactivo dañada puede incrementar la susceptibilidad a la infección.

Los factores circulantes pueden actuar directamente sobre el endotelio capilar o afectarlo con diversos mediadores inmunitarios. Una instancia frecuente es la bacteriemia gramnegativa. La endotoxina bacteriana no produce directamente lesión endotelial; hace que los neutrófilos y macrófagos se adhieran a las superficies endoteliales y liberen diversos mediadores inflamatorios como leucotrienos, tromboxanos y prostaglandinas, así como radicales de oxígeno que producen lesión oxidante. Los macrófagos y neutrófilos pueden liberar enzimas proteolíticas que lesionan aún más. También pueden estimular los macrófagos alveolares. Las sustancias vasoactivas pueden producir vasoconstricción pulmonar intensa y dar lugar a insuficiencia capilar.

La patología del edema pulmonar por aumento de permeabilidad refleja estos cambios. Los pulmones aparecen macroscópicamente edematosos y pesados; la superficie, violácea, y un líquido hemorrágico exuda del corte de la superficie pleural. Microscópicamente existen infiltraciones celulares de los tabiques interalveolares y del intersticio por células inflamatorias y eritrocitos. Los neumocitos tipo I están lesionados y dejan desnuda la barrera alveolar. En ausencia del epitelio alveolar se forman membranas hialinas, que consisten en hojas de material proteináceo de color rosa compuestas de proteínas plasmáticas, fibrina y detritos celulares coagulados. En algunos casos existe fibrosis. Es probable la recuperación completa con regeneración del epitelio alveolar a partir de los neumocitos tipo II.

## Manifestaciones clínicas

Los edemas pulmonares cardiogénico y no cardiogénico aumentan el agua extravascular en el pulmón, y ambos pueden causar insuficiencia respiratoria. Dadas las diferencias en la fisiopatología, no es de sorprender que las manifestaciones clínicas sean muy diferentes en los dos síndromes.

### A. Edema pulmonar por aumento en la presión transmural (edema pulmonar cardiogénico)

Es posible que los incrementos tempranos en la presión venosa pulmonar sean asintomáticos. El paciente puede notar sólo una ligera disnea con el ejercicio, o tos no pro-

ductiva estimulada por la activación de los receptores de irritantes acoplados con las fibras C. La ortopnea y disnea paroxística nocturna se presentan cuando la posición en decúbito redistribuye la sangre o el líquido del edema, respectivamente, almacenados en las extremidades inferiores, y de esta manera se incrementan el volumen sanguíneo torácico y las presiones venosas pulmonares.

Los signos clínicos inician con la acumulación del líquido intersticial. El examen físico puede poner de manifiesto un tercer ruido cardiaco, pero en el edema intersticial puro existen pocos hallazgos pulmonares. El signo más temprano es una radiografía de tórax que demuestra incremento en el calibre de los vasos del lóbulo superior ("redistribución vascular pulmonar") y acumulación de líquido en los espacios perivascular y peribronquial. También pueden observarse líneas B de Kerley, las cuales representan el líquido en los tabiques interlobulares. Disminuye la distensibilidad pulmonar y el paciente comienza a respirar más rápido y de manera superficial para minimizar el incremento del trabajo elástico de la respiración. Conforme inicia la inundación alveolar, se presentan mayores disminuciones en el volumen y las distensibilidad pulmonares. Al llenarse con líquido algunos alveolos, se incrementa la fracción del pulmón perfundida pero escasamente ventilada. Este cambio hacia índices  $V/Q$  escasos produce un incremento en la  $A-a \Delta PO_2$ , si no es que hipoxemia franca. El oxígeno complementario corrige la hipoxemia. La  $Paco_2$  es normal, o disminuye, lo cual refleja incremento del trabajo respiratorio. El paciente puede tornarse sudoroso y cianótico, y el esputo demostrar líquido del edema de color rosa (por una hemorragia capilar), y espumoso (por las proteínas). La auscultación pone de manifiesto estertores inspiratorios, sobre todo en las bases en las cuales resulta mayor la presión hidrostática; pero los estertores pueden estar en ambos pulmones. Pueden presentarse frotos y sibilancias ("asma cardiaco"). La radiografía demuestra regiones de inundación alveolar.

### B. Edema pulmonar por aumento de la permeabilidad (edema pulmonar no cardiogénico)

La variante más frecuente del edema pulmonar por incremento en la permeabilidad es SIRA. Este síndrome por lo general es una consecuencia de un padecimiento médico grave independiente. El intervalo de las presentaciones clínicas incluye todos los diagnósticos en la unidad de cuidados intensivos del adulto; sin embargo, existen observaciones clínicas que reflejan la fisiopatología.

Después de la agresión inicial (p. ej., un episodio de bacteriemia de alto grado) suele presentarse un periodo de estabilidad que refleja el tiempo necesario para que los diversos mediadores inmunitarios alcancen su nivel de destructividad. El factor tensoactivo se inactiva y esto produce a un incremento significativo en las fuerzas de superficie que disminuye notablemente la distensibilidad pulmonar. Durante las primeras 24 a 48 h después de la agresión, el paciente puede presentar incremento en el trabajo respiratorio manifestado por disnea y taquipnea, pero sin anomalías en la radiografía de tórax. En esta etapa temprana, el incremento de la  $A-a \Delta PO_2$  refleja el edema alveolar y la dis-

paridad  $\dot{V}/\dot{Q}$ , y se corrige mediante incrementos de la  $FiO_2$  y de la ventilación por minuto. Patológicamente, se presentan edema alveolar, hemorragia y atelectasia. Es posible que el cuadro clínico mejore, o se presente una disminución adicional en la distensibilidad pulmonar y mayor lesión de los capilares pulmonares, que originan regiones de derivación verdadera e hipoxia refractaria. La combinación del gran incremento en el trabajo respiratorio y la hipoxemia intensa, por lo general indica ventilación mecánica; sin embargo, la rigidez de los pulmones incrementa la ventilación no homogénea y hay un aumento macroscópico en la ventilación de las regiones poco perfundidas. Las grandes presiones necesarias para ventilar a estos pacientes pueden sobredistender los alveolos normales y disminuir el flujo sanguíneo hacia las regiones con ventilación adecuada. La hipoxemia puede agudizarse y sobrevenir la hipercapnia. Radiográficamente se demuestra "limpieza" de los pulmones, que representa el llenado alveolar confluyente y difuso. Patológicamente se observa un aumento en las células inflamatorias y en la formación de membranas bilaminales. La tasa de mortalidad promedia entre 30 y 40%. La mayoría de los pacientes fallece por alguna complicación del padecimiento original; quienes sobreviven recuperan una función pulmonar casi normal, pero una cantidad importante desarrollará una nueva enfermedad reactiva de la vía respiratoria o fibrosis pulmonar.



### AUTOEVALUACIÓN

35. ¿Cuáles son los cuatro factores involucrados en el edema pulmonar? ¿Cómo se modifican con las causas del edema pulmonar cardiogénico en comparación con el no cardiogénico?
36. ¿Cuáles son las causas frecuentes del edema pulmonar no cardiogénico?
37. ¿Es reversible la lesión por edema pulmonar debido a incremento de la permeabilidad? En su caso, ¿cómo?
38. ¿Cuáles son las dos razones principales para requerir ventilación mecánica en el edema pulmonar severo?

## EMBOLIA PULMONAR

### Presentación clínica

La palabra "embolia" deriva de una palabra griega que significa "tapón". La embolia pulmonar se debe al material que logra acceso al sistema venoso y en seguida a la circulación pulmonar. Al final, este material llega a los vasos cuyo calibre es demasiado pequeño para permitir su libre paso y en este lugar forma un tapón, con lo cual se ocluye la luz y se obstruye la perfusión. Existen muchos tipos de embolia pulmonar. La más frecuente es la tromboembolia pulmonar, que se presenta cuando un trombo venoso,

sobre todo proveniente de las extremidades, migra a la circulación pulmonar (cuadro 9-7).

Una función normal de la microcirculación pulmonar es el retiro de los émbolos venosos. Los pulmones tienen un exceso de capacidad funcional y suministro vascular redundante, lo cual los convierte en un filtro extraordinario para evitar que los trombos pequeños y los agregados plaquetarios entren a la circulación sistémica. Sin embargo, los tromboémbolos grandes, o una acumulación de pequeños, pueden producir deterioro importante en las funciones cardíaca y respiratoria, así como la muerte.

La tromboembolia pulmonar es muy común y produce una morbilidad importante. Se encuentra en 25 a 50% de las necropsias en pacientes hospitalizados, y en 33% de éstos se considera causa importante de muerte. Sin embargo, el diagnóstico antes de la muerte se realiza sólo en 10 a 20% de los casos.

### Etiología y epidemiología

La tromboembolia casi nunca se origina en la circulación pulmonar; llega al pulmón mediante la vía venosa. Por tanto, la tromboembolia pulmonar es una consecuencia secundaria a otra enfermedad; es decir, la trombosis venosa.

Más de 95% de las tromboembolias pulmonares se originan en trombos de las venas profundas en las extremidades inferiores: las venas poplíteas, femoral e iliaca. Clínicamente son frecuentes las trombosis venosas por debajo de las venas poplíteas o que acontecen en las venas superficiales de las piernas, pero no son un factor de riesgo para la tromboembolia pulmonar. Los trombos en estas localizaciones rara vez migran a la circulación pulmonar sin extenderse primero por arriba de la rodilla. Ya que menos de 20% de los trombos de la pierna se extenderán hasta las venas poplíteas, los trombos aislados de esta zona se pueden observar con pruebas seriadas para excluir la extensión hacia el sistema profundo y no administrar anticoagulación innecesaria. En ocasiones se presentan trombosis venosas en las extremidades superiores, o en el lado derecho del co-

Cuadro 9-7. Tipos de embolia pulmonar

Material	Situación clínica
Aire	Cirugía cardíaca, neurocirugía, manipulación inapropiada de catéteres venosos centrales
Líquido amniótico	Trabajo de parto
Grasa	Fractura de huesos largos, liposucción
Cuerpo extraño	Piezas de dispositivos intravenosos, talco
Aceite	Linfangiografía
Huevecillos de parásito	Esquistosomiasis
Émbolo séptico	Endocarditis, tromboflebitis
Trombo	Trombosis venosa profunda
Tumor	Carcinoma de células renales con invasión de la vena cava

razón; esto acontece más en presencia de catéteres intravenosos o alambres de marcapasos cardíacos.

Por tanto, los factores de riesgo para la tromboembolia pulmonar son también para el desarrollo de trombosis venosa en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda) (cuadro 9-8). El patólogo alemán Rudolf Virchow estableció estos factores de riesgo en 1856: estasis venosa, lesión de la pared vascular y aumento de la activación del sistema de la coagulación. Estas observaciones son válidas en la actualidad.

El factor de riesgo prevalente en pacientes hospitalizados es estasis por inmovilidad, en especial en quienes son objeto de procedimientos quirúrgicos. Se informa que la incidencia de trombosis venosa de la pierna en pacientes que no reciben profilaxis con heparina después de un reemplazo total de rodilla llega hasta 84%; es superior a 50% después de cirugía de la cadera o de prostatectomía. El riesgo de tromboembolia pulmonar mortal en estos pacientes llega a ser tan grande como 5%. Por tanto, los médicos al cuidado de estos pacientes deben estar atentos a la magnitud del riesgo e instituir la terapéutica profiláctica apropiada (cuadros 9-8 y 9-9).

La neoplasia y lesión tisular durante la cirugía son las dos causas más frecuentes de incremento en la activación del sistema de la coagulación. Las anomalías en la pared vascular contribuyen poco a la trombosis venosa en comparación con la trombosis arterial; sin embargo, la trombosis previa puede lesionar las válvulas venosas y originar incompetencia venosa, la cual promueve la estasis.

**Cuadro 9-8. Factores de riesgo en la trombosis venosa**

**Incremento de la estasis venosa**

- Reposo en cama
- Inmovilidad, en especial después de cirugía ortopédica
- Estados de bajo gasto cardíaco
- Embarazo
- Obesidad
- Hiperviscosidad
- Lesión vascular local, en especial con trombosis previa en válvulas incompetentes
- Edad avanzada

**Incremento de la coagulabilidad**

- Lesión tisular: cirugía, traumatismo, infarto del miocardio
- Neoplasia
- Presencia de anticoagulante lúpico
- Síndrome nefrótico
- Empiezo de anticonceptivos orales, en especial la administración de estrógeno
- Trastornos genéticos de la coagulación: resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden); mutación en la protrombina 20210A; hiperhomocistinemia; variante termolábil de la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR); deficiencia de antitrombina III, proteína C o sus cofactores, proteína S o de plasminógeno; fibrinógeno disfuncional; síndrome de anticuerpos antifosfolípido

Avances recientes ahora permiten identificar trastornos genéticos hasta en 33% de los pacientes no seleccionados con trombosis venosa y en casi 50% de los pacientes con trombosis familiar (cuadro 9-8). Ahora está claro que estas variantes genéticas pueden interactuar con otros factores (p. ej., anticonceptivos orales, deficiencias dietéticas) para incrementar el riesgo de trombosis.

## Fisiopatología

Los trombos venosos están compuestos de una masa friable de fibrina, con muchos eritrocitos y pocos leucocitos y plaquetas aleatoriamente inmersos en la matriz. Cuando un trombo venoso viaja a la circulación pulmonar produce un amplio conjunto de cambios fisiopatológicos (cuadro 9-10).

### A. Cambios hemodinámicos

Todos los pacientes con embolia pulmonar presentan algún grado de obstrucción mecánica. El efecto de ésta depende de la proporción de la circulación pulmonar obstruida y de la presencia o ausencia de enfermedad cardiopulmonar preexistente. En pacientes sin enfermedad cardiopulmonar preexistente, la presión arterial pulmonar se incrementa en proporción con la fracción de la circulación pulmonar ocluida por los émbolos. Si dicha fracción es mayor que aproximadamente 33%, las presiones arteriales pulmonares aumentarán fuera del intervalo normal y producirán esfuerzo ventricular derecho. La circulación pulmonar se puede adaptar al incremento del flujo, pero esto depende de 1) el reclutamiento de capilares subperfundidos, los cuales pueden no estar disponibles debido a la obstrucción, y 2) de la relajación de los vasos principales, que no se produce de manera instantánea. En pacientes con enfermedad cardiopulmonar preexistente, los incrementos en las presiones arteriales pulmonares no se correlacionan con la extensión de la embolia. En estos estudios existían relativamente pocas personas con enfermedad cardiopulmonar preexistente y oclusión arterial extensa. La correlación puede ocultarse por la posibilidad de que las embolias masivas pueden matar a los pacientes con enfermedad cardiopulmonar preexistente o, quizá, hacerlos demasiado inestables para la angiografía.

La complicación más grave y temible de la tromboembolia pulmonar aguda es la oclusión súbita del flujo de salida en el conducto pulmonar, lo cual suprime hasta 0 el gasto cardíaco y produce de inmediato colapso cardiovascular y muerte. Los émbolos grandes que no obstruyen por completo los vasos, en particular en quienes tienen afección de la función cardíaca, pueden producir un incremento agudo de la resistencia vascular pulmonar. Esto da origen a la fatiga ventricular derecha aguda y a una disminución mortal en el gasto cardíaco. Tal presentación drástica se presenta en menos de 5% de los casos, y es básicamente intratable. La señalada en este párrafo sirve para esbozar la importancia de la prevención primaria en la trombosis venosa.

### B. Cambios en la relación ventilación/perfusión

La tromboembolia pulmonar disminuye o elimina la perfusión distal al sitio de la oclusión. El efecto inmediato es en el incremento en la proporción de los segmentos per-

**Cuadro 9-9. Riesgos de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar posoperatorias en pacientes sin profilaxis anticoagulante<sup>1</sup>**

Categoría del riesgo	Incidencia de trombosis venosa profunda de la pantorrilla	Incidencia de trombosis venosa profunda proximal	Incidencia de embolia pulmonar mortal
<b>Riesgo alto</b> 1. Edad > 40 años 2. Anestesia > 30 min 3. Al menos uno de los siguientes: a. Cirugía ortopédica b. Cirugía por cáncer pélvico o abdominal c. Antecedente de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar d. Coagulopatía hereditaria	40 a 80%	10 a 20%	1 a 5%
<b>Riesgo moderado</b> 1. Edad > 40 años 2. Anestesia > 30 min 3. Al menos uno de los siguientes factores de riesgo secundarios: a. Inmovilidad b. Obesidad c. Neoplasia d. Empleo de estrógenos e. Venas varicosas f. Parálisis	10 a 40%	2 a 10%	0.1 a 0.7%
<b>Bajo riesgo</b> 1. Cualquier edad 2. Anestesia < 30 min 3. Sin factores de riesgo secundarios	< 10%	< 1%	< 0.01%

Modificado y reproducido con autorización de Merli G: Update: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism prophylaxis in orthopedic surgery. Med Clin North Am 1993;77:397.

**Cuadro 9-10. Cambios fisiopatológicos en la embolia pulmonar<sup>1</sup>**

Fisiología básica	Efecto de la tromboembolia	Mecanismo
Aleraciones hemodinámicas	Aumento de la resistencia vascular pulmonar	Obstrucción vascular Vasoconstricción por serotonina, tromboxano A <sub>2</sub>
Deterioro del intercambio gaseoso	Incremento del espacio muerto alveolar	Obstrucción vascular Incremento de la perfusión en las unidades pulmonares con índices V/Q altos
	Hipoxemia	Incremento de la perfusión en las unidades pulmonares con índices V/Q bajos Derivación de derecha a izquierda Disminución del gasto cardíaco con disminución de la Po <sub>2</sub> en la sangre venosa mezclada
Control ventilatorio	Hiperventilación	Estimulación refleja de los receptores sensibles a la irritación
Trabajo respiratorio	Incremento de la resistencia de la vía respiratoria	Broncoconstricción refleja
	Disminución de la distensibilidad pulmonar	Pérdida del factor tensoactivo con edema y hemorragia pulmonares

Modificado y reproducido con autorización de Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. Chest 1992;101(4 Suppl):1635.

monares con índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos. Con la obstrucción completa del flujo, el índice  $\dot{V}/\dot{Q}$  llega al infinito. Esto representa el espacio alveolar muerto. Un incremento en la ventilación del espacio muerto deteriora la excreción del bióxido de carbono, lo que por lo general se compensa mediante la hiperventilación. Después de varias horas, la hipoperfusión interfiere con la producción del factor tensoactivo por las células alveolares tipo II. La depleción del factor tensoactivo causa edema alveolar, colapso alveolar y regiones de atelectasia. El edema y el colapso pueden originar unidades pulmonares con poca o ninguna ventilación. Si existe perfusión a estos segmentos, se incrementarán las unidades pulmonares con índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajos, o en las regiones de derivación verdadera, y ambas contribuirán a la hipoxemia arterial.

### C. Hipoxemia

El hallazgo más frecuente en la tromboembolia pulmonar es una hipoxemia leve a moderada con una disminución de la  $P_{aCO_2}$ . Este hallazgo puede ser inadvertido por la tendencia a basarse sólo en la oximetría, ya que 66% de los pacientes tendrán saturaciones de oxígeno por arriba de 90% (figura 9-28). Un indicador más sensible es calcular la A-a  $DPO_2$  para compensar la presencia de hipocapnia y explicar el incremento en la  $FiO_2$  inspirada. La ampliación de la A-a  $DPO_2$  es un hallazgo casi universal en la tromboembolia pulmonar aguda.

No existe un mecanismo que explique por completo la hipoxemia. Antes se mencionaron dos causas. El incremento en las unidades pulmonares con índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  bajos deteriora la liberación de oxígeno. En pacientes en quienes la enfermedad subyacente los incapacita para aumentar la

ventilación por minuto, el incremento en las unidades pulmonares con índices  $\dot{V}/\dot{Q}$  altos también produce hipoxemia. Es posible que el gasto cardíaco falle en algunas personas con deterioro preexistente de la función cardíaca o con embolias grandes que producen esfuerzo ventricular agudo, y esto disminuye la concentración del oxígeno en la sangre venosa mezclada. En pacientes gravemente enfermos, esto es una causa importante de hipoxemia. Por último, puede haber derivaciones derecha-izquierda verdaderas; éstas se han informado en un porcentaje pequeño de enfermos con hipoxemia severa en presencia de tromboembolia pulmonar aguda. Presuntamente, esto representa derivaciones de la arteria pulmonar a las venas pulmonares, o quizá la apertura de un agujero oval, pero se desconocen las localizaciones exactas.

La obstrucción de las ramas pequeñas de la arteria pulmonar que actúan como arterias terminales originan infarto pulmonar en casi 10% de los casos. Por lo general, esto se asocia con alguna anomalía concomitante de la circulación bronquial, como se observa en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda y aumento crónico de las presiones auriculares izquierdas.

## Manifestaciones clínicas

### A. Síntomas y signos

La triada clásica de inicio súbito de disnea, dolor torácico pleurítico y hemoptisis se presenta sólo en 20% de las personas. Considerados individualmente, estos síntomas se presentan en 85, 75 y 30%, respectivamente, de los casos diagnosticados. Es probable que la disnea resulte del reflejo de broncoconstricción, del incremento en la presión arterial pulmonar, pérdida de la distensibilidad pulmonar y la estimulación de las fibras C. En las embolias grandes puede existir un elemento de fatiga aguda del corazón derecho. El dolor torácico pleurítico es mucho más frecuente que el infarto pulmonar; un grupo sugiere que el dolor se debe a las regiones de hemorragia pulmonar. La hemoptisis se presenta con el infarto pulmonar, pero también puede deberse a la transmisión de las presiones arteriales sistémicas a la microvasculatura mediante anastomosis broncopulmonares, con la subsiguiente lesión capilar. Puede reflejar un edema pulmonar hemorrágico a partir de la depleción del factor tensoactivo o de la lesión capilar relacionada con el neutrófilo. El síncope puede señalar una embolia masiva.

El hallazgo físico más preciso y predominante no está en el tórax, sino en la pierna: una pantorrilla tumefacta, dolorosa, tibia y enrojecida que evidencia trombosis venosa profunda. La falta de tal evidencia no excluye el diagnóstico, ya que el examen físico es impreciso y la ausencia de signos puede indicar hemólisis de todo el trombo. Los hallazgos a la auscultación del tórax son frecuentes, pero inespecíficos. La atelectasia puede originar estertores inspiratorios; el infarto, frotos pleurales localizados; y la liberación de mediadores, producir sibilancias. En las grandes embolias se pueden encontrar signos de fatiga ventricular derecha aguda, como un soplo ventricular derecho o la acentuación del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco.

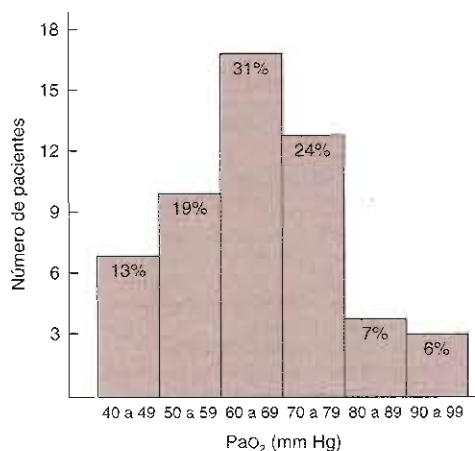


Figura 9-28. La  $P_{aO_2}$  arterial en 54 pacientes con embolia pulmonar documentada por angiografía y sin antecedentes de enfermedad cardiopulmonar. (Reproducida con autorización de Dantzker DR, Bower JS: Alterations in gas exchange following pulmonary thromboembolism. Chest 1982;81:495.)

### B. Electrocardiografía

En el caso de la tromboembolia pulmonar aguda, menos de 25% de los electrocardiogramas es normal. Sin embargo, los hallazgos por lo general son inespecíficos. Las anomalías más frecuentes son taquicardia sinusal, inversión de la onda T en las derivaciones precordiales y cambios inespecíficos en las ondas ST y T. En el *Urokinase Pulmonary Embolism Trial* en que se utilizan urocinas como tratamiento se reporta: en 11% de los pacientes se observó en el ECG el hallazgo clásico de un patrón de fatiga ventricular derecho agudo: una onda S profunda en la derivación I e inversión de las ondas Q y T en la derivación III (S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>).

### C. Datos de laboratorio

En el caso de la tromboembolia pulmonar aguda se incrementó la A-a ΔPO<sub>2</sub> en más de 90% de los casos, y con frecuencia la hipoxemia. La medición de los productos de la degradación de los entrecruzamientos de fibrina, los dímeros D, se realiza cada vez más en el diagnóstico de la trombosis venosa y de la tromboembolia pulmonar. Según el análisis específico, el dímero D tiene una gran sensibilidad (85 a 99%) y una especificidad moderada (40 a 70%) para la tromboembolia pulmonar.

### D. Imágenes

En pacientes del programa Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED), la radiografía de tórax fue normal en sólo 12% de los pacientes con tromboembolia pulmonar confirmada. Los hallazgos más frecuentes fueron atelectasia, infiltrados parenquimatosos y derrames pleurales. Sin embargo, la prevalencia de estos hallazgos fue la misma en pacientes hospitalizados sin sospecha de tromboembolia pulmonar. La oligemia localizada (signo de Westermark) o las zonas pleurales basales con incremento en la opacidad que representan hemorragia parenquimatosa (joroba de Hampton) no son frecuentes. La radiografía de tórax se necesita para excluir otras enfermedades pulmonares frecuentes y para permitir la interpreta-

ción del estudio de ventilación/perfusión, pero por sí sola no establece el diagnóstico. Paradójicamente, tiene más utilidad cuando es normal en presencia de hipoxemia aguda severa.

### E. Gammagrama de ventilación/perfusión

Este estudio se obtiene mediante la inyección en el sistema venoso de microagregados de albúmina con un tamaño de partícula entre 50 y 100 μm para permitir que las partículas embolicen el lecho capilar pulmonar (diámetro aproximado de 10 μm). La sustancia se marca con un isótopo del tecnecio emisor de radiación γ, el pertechnetato <sup>99m</sup>Tc, que permite obtener imágenes de la distribución del flujo sanguíneo pulmonar. El gammagrama ventilatorio se realiza haciendo que el paciente respire xenón (<sup>133</sup>Xe), o un aerosol radiactivo, y practicando tomas secuenciales durante la inspiración y espiración. Un estudio normal de perfusión excluye la tromboembolia pulmonar clínicamente importante. Un defecto de perfusión segmentario o mayor en una región radiográficamente normal que demuestra ventilación normal es diagnóstico. Esto se menciona como un defecto "disparejo", y es muy específico (97%) de la tromboembolia pulmonar.

La menor parte de los estudios de ventilación/perfusión pone de manifiesto hallazgos claramente diagnósticos. El estudio PIOPEd demostró que los estudios ventilación/perfusión no diagnósticos pueden estratificar a los pacientes en riesgo de tromboembolia pulmonar. Además, con la valoración del médico previa a la prueba respecto a la probabilidad de tromboembolia pulmonar, se puede estratificar todavía más a los enfermos dentro de las categorías de estudios de probabilidad alta, media o baja (cuadro 9-11).

### F. Tomografía computarizada y angiografía pulmonar

La tomografía computarizada de secuencia rápida (TC helicoidal) es sensible y específica para detectar el trombo en

Cuadro 9-11. Estado de la embolia pulmonar (EP)<sup>1,2</sup>

V/Q Categoría del gammagrama <sup>3</sup>	Probabilidad clínica, <sup>4</sup> %							
	80 a 100		20 a 79		0 a 19		Todas las probabilidades	
	EP+/Núm de Pts	%	EP+/Núm de Pts	%	EP+/Núm de Pts	%	EP+/Núm de Pts	%
Alta probabilidad	28/29	96	70/80	88	5/9	56	103/118	87
Probabilidad intermedia	27/41	66	66/236	28	11/68	16	104/345	30
Baja probabilidad	6/15	40	30/191	16	4/90	4	40/296	14
Cerca de lo normal/normal	0/5	0	4/62	6	1/61	2	5/128	4
Total	61/90	68	170/569	30	21/228	9	252/887	28

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de los investigadores de PIOPEd: Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. JAMA 1990;263:2757.

<sup>2</sup> EP+ indica lectura de angiograma que muestra embolia pulmonar o determinación de embolia pulmonar por el comité de clasificaciones de resultados en revisión.

<sup>3</sup> El estado de embolia pulmonar se basa en la interpretación de angiogramas de 713 pacientes, en la interpretación de angiogramas y clasificación de resultados de cuatro pacientes reasignados por el comité y en información clínica sola (sin angiografía definitiva) para 170 pacientes.

<sup>4</sup> La división del gammagrama V/Q en probabilidad normal, alta, intermedia (o indeterminada), y baja clasifica a los pacientes según el riesgo de embolia pulmonar.

<sup>5</sup> La evaluación clínica del riesgo agrega información a esta valoración. Por ejemplo, en un paciente con un gammagrama V/Q de baja probabilidad, el riesgo de embolia pulmonar puede ser tan alto como 40% en aquellos con una probabilidad clínica alta y tan bajo como 4% en quienes tienen probabilidad clínica baja. el gammagrama V/Q funciona junto con el juicio clínico para ponderar los riesgos y beneficios de la angiografía pulmonar.

**Cuadro 9-12. Resolución de la tromboembolia pulmonar tratada con heparina valorada mediante estudios seriados de perfusión<sup>1</sup>**

Tiempo después del evento	Número de pacientes	Resolución (% ± DE)
1 día	70	7 ± 28
2 días	65	16 ± 30
2 días	65	16 ± 30
3 días	65	21 ± 30
5 días	69	32 ± 31
7 días	67	42 ± 32
14 días	62	56 ± 30
3 meses	60	75 ± 26
6 meses	55	77 ± 25
12 meses	50	77 ± 23

<sup>1</sup> Tomado de The Urokinase Pulmonary Embolism Trial: *Circulation* 1973; 47(Suppl 2):1.

las arterias pulmonares primitivas. Esta técnica es útil hasta el nivel segmentario, pero no en las ramas subsegmentarias menores. No obstante, la TC helicoidal debido a la pronta disponibilidad de esta tecnología de rápido avance ha empezado a reemplazar a las gammagrafías de ventilación-perfusión como el estudio inicial de detección en muchos centros.

### G. Evolución

La variabilidad entre los pacientes es tan grande que se dificulta hacer generalizaciones. La mayoría de los pacientes vigilados de manera seriada mediante valoraciones cuantitativas se realizó en el *Urokinase Pulmonary Embolism Trial*. En dicho análisis los estudios seriados de perfusión demostraron una resolución sustancial en 9 a 14 días (cuadro 9-12). Los estudios más modernos, algunos con angiografía cuantitativa, tienden a dar apoyo al tiempo de evolución de estos hallazgos.

En algunos pacientes, las embolias pulmonares no se resuelven por completo, sino que se organizan e incorporan a la pared arterial pulmonar como una masa fibrosa epitelializada; con el tiempo, esto puede originar tromboembolia pulmonar crónica. Esta entidad se presenta con estenosis de las arterias pulmonares primitivas, hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha (*cor pulmonale*). El tratamiento es quirúrgico.



### AUTOEVALUACIÓN

39. ¿En dónde se origina 95% de las tromboembolias pulmonares?
40. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la tromboembolia pulmonar?
41. ¿Qué cambios hemodinámicos tienen lugar en la tromboembolia pulmonar importante?

42. ¿Qué cambios en la relación ventilación/perfusión tiene lugar en la tromboembolia pulmonar severa?
43. Sugerir algunas explicaciones posibles para la hipoxemia en la tromboembolia pulmonar.
44. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la tromboembolia pulmonar?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

### CASO 33

Una mujer de 25 años de edad, previamente sana, acudió al consultorio con síntomas de disnea episódica y opresión torácica. Ella había tenido los síntomas en forma intermitente por casi dos años, pero comentó que habían empeorado en fechas recientes, manifestándose 2 o 3 veces al mes. Observó que los síntomas empeoraban durante los meses de primavera. No tenía síntomas nocturnos o inducidos por ejercicio. En los antecedentes familiares llamaba la atención que el padre padeció asma. Es soltera y trabaja como secretaria en una empresa de alta tecnología. Vivía con una compañera de cuarto, quien se mudó hacia casi dos meses. La compañera de cuarto tenía un gato. La paciente fuma en ocasiones cuando sale con sus amigos, es bebedora social y no tiene antecedentes de uso de drogas. A la exploración llamaban la atención las sibilancias al final de la espiración. Los antecedentes y exploración física eran compatibles con el diagnóstico de asma. Se solicitaron pruebas de función pulmonar para confirmar el diagnóstico.

### Preguntas

- A. ¿Cuáles son las tres categorías de agentes provocadores que pueden desencadenar asma? ¿Cuáles son los posibles desencadenantes en esta paciente?
- B. Describir los primeros eventos causantes de la patogénesis del asma. ¿Cómo ocasiona inflamación crónica de las vías respiratorias e hiperactividad de las mismas?
- C. ¿Cuál es el mecanismo patogénico causante en esta paciente de los síntomas de disnea, sibilancias y opresión torácica?
- D. ¿Qué se esperaría de los resultados de las pruebas de función pulmonar? ¿Por qué?

### CASO 34

Un varón de 68 años de edad acudió a la clínica refiriendo disnea. Estableció que había sido progresiva en los últimos dos meses, cuando notó disnea al caminar

una cuadro. Además, notó tos no productiva. Negaba fiebre, escalofríos, diaforesis nocturna, dolor torácico, ortopnea o disnea paroxística nocturna. No notó edema de las extremidades inferiores. Los antecedentes patológicos no eran de importancia. A la exploración física llamaba la atención la frecuencia respiratoria de 19/min, y estertores inspiratorios finos en ambos campos pulmonares. Había dedos en palillo de tambor. Se estableció el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.

### Preguntas

- ¿Cuáles son los eventos celulares implicados en la lesión de la fibrosis pulmonar idiopática?
- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos que causan los síntomas de disnea y tos de este paciente? ¿Cuál es el mecanismo patogénico causante de los datos físicos de taquipnea, estertores inspiratorios y dedos en palillo de tambor?
- ¿Qué es de esperarse en las radiografías de tórax? ¿Y en las pruebas de función pulmonar?

### CASO 35

Un varón de 72 años de edad acudió a la sala de urgencias presentando disnea grave. Padecía hipertensión mal controlada y tenía antecedentes de arteriopatía coronaria con dos infartos del miocardio. Casi una semana antes de su hospitalización tuvo un episodio de dolor torácico subesternal con duración de casi 30 min. Desde entonces ha mostrado disnea progresiva, al punto de que manifiesta los síntomas con esfuerzo mínimo como caminar en la habitación. Notó un nuevo inicio de disnea mientras permanecía acostado. Cuando se acostaba con tres almohadas permanecía cómodo. En ocasiones despertaba del sueño por disnea aguda. A la exploración se encontraba afebril, con presión arterial de 160/100 mm Hg, frecuencia cardíaca de 108/min, frecuencia respiratoria de 22/min, y saturación de oxígeno de 88% con aire ambiental. Se encontraba pálido, frío y diaforético. La presión venosa yugular era de 10 cm de agua. La auscultación torácica mostraba estertores en la porción media de ambos campos pulmonares. En la exploración cardíaca se encontró taquicárdico, con S<sub>3</sub> y S<sub>4</sub> audibles. No se auscultaron soplos o frotos. Las extremidades se encontraban sin edema. El ECG mostraba hipertrofia ventricular

izquierda y ondas Q en las derivaciones anteriores y laterales, compatibles con los antecedentes de hipertensión e infarto del miocardio del paciente. La radiografía de tórax mostró infiltrados bilaterales consistentes con edema pulmonar. Fue hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva y posible infarto del miocardio.

### Preguntas

- ¿Cuáles son los cuatro factores que participan en casi todos los casos de edema pulmonar? ¿Cuál es la posible causa del edema pulmonar de este paciente?
- ¿En qué forma la alteración en la función cardíaca causa edema pulmonar?

### CASO 36

Un varón de 57 años de edad es sometido a reemplazo total de rodilla por artropatía degenerativa grave. Cuatro días después de la cirugía desarrolló disnea de inicio agudo y dolor pleurítico del lado derecho. Tenía insuficiencia respiratoria moderada con frecuencia respiratoria de 28 por minuto, frecuencia cardíaca de 120 lpm y presión arterial de 110/70 mm Hg. La oxigenación era de 90% con aire ambiental. La exploración pulmonar era normal. A la exploración cardíaca se encontró taquicardia sin otros datos de importancia. La extremidad inferior derecha se encontraba en el posoperatorio, con buena cicatrización y edema con fovea 2+, dolor a la palpación en pantorrillas, eritema y aumento de la temperatura; la pierna izquierda se encontraba normal. Tenía signo de Homan positivo en la pierna derecha. Se sospechó embolia pulmonar aguda.

### Preguntas

- ¿Cuáles el probable origen de la embolia pulmonar?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para tromboembolia en este paciente?
- ¿Cuáles son los cambios hemodinámicos observados en la embolia pulmonar aguda?
- ¿Qué cambios son de esperarse en la relación ventilación-perfusión? ¿Cómo espera que se encuentre la A-a ΔPO<sub>2</sub> en este paciente?

## REFERENCIAS

### Generales

- Crystal RG et al: *The Lung: scientific foundations*, 2nd ed. Lippincott-Raven, 1997.
- West JB, Berger AJ: *Physiology of Respiration*, 2nd ed. Oxford Univ Press, 2001.
- Lumb AB, Nunn JF: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*, 5th ed. Butterworth-Heinemann, 1999.

Murray JF: *The Normal Lung*. 2nd ed. Saunders, 1986.

Murray JF, Nadel JA: *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd ed. Saunders, 2000.

West JB: *Pulmonary Pathophysiology: The Essential*, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.

West JB: *Respiratory Physiology: The Essentials*, 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.



**Fisiología y fisiopatología**

- Booth S *et al.*: The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* 2004;98:66.
- Epstein SK, Singh N: Respiratory acidosis. *Respir Care* 2001; 46:366.
- Laghi F, Tobin J: Disorders of the respiratory muscles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:10.
- Macklem PT: The physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Part 2):S181.
- Meek PM *et al.*: American Thoracic Society Consensus Statement. Dyspnea: Mechanisms, assessment and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321.
- Naughton MT: Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. *Thorax* 1998;53:514.
- Pastorikamp H *et al.*: Respiratory sounds: Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156 (3 Part 1):974.
- Pierson DJ: Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. *Respir Care* 2000;45:39.
- Tobin MJ: Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001;344:1986.
- Treacher DF, Leach RM: Oxygen transport. (Two parts.) *BMJ* 1998;317:1302,1370.
- Weisman IM *et al.*: ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211.
- West JB: The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med* 2004;141:789.
- West JB: Understanding pulmonary gas exchange: Ventilation-perfusion relationships. *J App Physiol* 2004;97:1603.

**Enfermedad pulmonar obstructiva**

- Aliverti A, Macklem PT: How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001;68:229.
- Barnes PJ: New concepts in chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Med* 2003;54:113.
- MacNee W: Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* (Two parts). 1994;150:833,1158.
- Maddox L, Schwartz DA: The pathophysiology of asthma. *Annu Rev Med* 2002;53:477.
- Orozco-Levi M: Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: Impairment or adaptation? *Eur Respir J Suppl* 2003;46:41s.
- Rodrigo GJ *et al.*: Acute asthma in adults: A review. *Chest* 2004;125:1081.
- Scirba FC: Physiologic similarities and differences between COP and asthma. *Chest* 2004;126(2 suppl):1175.

**Enfermedad pulmonar restrictiva**

- American Thoracic Society: European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277.

- Gross TJ, Hunninghake GW: Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001;345:517.
- Kaminski N *et al.*: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29(3 suppl):S1.
- Noble PW: Idiopathic pulmonary fibrosis. New insights into classification and pathogenesis usher in a new era therapeutic approaches. *Am J Respir Cell med Bio* 2003;29(3 suppl):S27.
- Thannickal VJ *et al.*: Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 2004;55:395.

**Edema pulmonar**

- Crandall ED, Matthay MA: Alveolar epithelial transport. Basic science to clinical medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1021.
- Ketai LH, Godwin JD: A new view of pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 1998;13:147.
- Raijmakers PG *et al.*: What is the cause of pulmonary oedema after acute myocardial infarction? A case study. *Intens Care Med* 1996;22:591.

**Insuficiencia respiratoria aguda y SIRA**

- Bersten AD *et al.*: Respiratory mechanics and surfactant in the acute respiratory distress syndrome. *Clin Exper Pharmacol Physiol* 1998;25:955.
- Dreyfuss D, Saumon G: Ventilator-induced lung injury: Lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294.
- Gattinoni L *et al.*: Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1994;271:1772.
- Hess DR: The evidence for noninvasive positive-pressure ventilation in the care of patients in acute respiratory failure: A systematic review of the literature. *Respir Care* 2004;49: 810.
- Petrucci N, Jacovelli W: Ventilation with smaller tidal volumes: A quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2004;99:193.
- Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med* 2000;342:1301.
- Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334.
- Weinacker AB, Vaszar LT: Acute respiratory distress syndrome: Physiology and new management strategies. *Annu Rev Med* 2001;52:221.

**Embolia pulmonar**

- Dalen JE: Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122:1440.
- Elliott CG: Pulmonary physiology during pulmonary embolism. *Chest* 1992;101(Suppl 4):163S.
- Fedullo PF, Tapson VF: Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1247.
- Hyers TM: Venous thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1.

PIOPED Investigators: Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA* 1990;263:2753.

Santolucando A *et al.*: Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:336.

Stein PD *et al.*: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589.

Wood KE: Major pulmonary embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877.

## Trastornos cardiovasculares: enfermedades cardíacas

Fred M. Kusumoto, MD

Las enfermedades del sistema cardiovascular, con frecuencia ponen a prueba al médico involucrado en la atención cotidiana de los pacientes. El conocimiento de los procesos patológicos subyacentes asociados con las enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos proporciona un marco de referencia crucial para el manejo del paciente. Este capítulo se refiere a las enfermedades del corazón y el siguiente a las enfermedades de los vasos sanguíneos. La estructura y la función cardíacas normales se resumen aquí y a continuación se comentan los mecanismos fisiopatológicos de los problemas cardíacos que se atienden con frecuencia, con énfasis sobre las arritmias, la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía valvular, la enfermedad de la arteria coronaria y la enfermedad del pericardio.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL CORAZÓN

#### ANATOMÍA

El corazón es un órgano complejo cuya función primaria consiste en bombear la sangre a través de la circulación pulmonar y sistémica. Está compuesto de cuatro cámaras musculares: las cámaras de bombeo principales (los ventrículos izquierdo y derecho), y las aurículas izquierda y derecha que actúan como "bombas secundarias" responsables de 20 a 30% del llenado final del ventrículo (figura 10-1A). El retorno venoso periférico proveniente de las venas cavas superior e inferior llena la aurícula y el ventrículo derechos (a través de la válvula tricúspide abierta) (figura 10-1B). Con la contracción auricular fluye más sangre a través de la válvula tricúspide y se completa el llenado del ventrículo derecho. El ventrículo derecho bombea en seguida la sangre desoxigenada a la arteria pulmonar y al pulmón a través de la válvula pul-

monar (figura 10-1C). La sangre oxigenada regresa del pulmón a la aurícula izquierda a través de las cuatro venas pulmonares (figura 10-1D). La contracción en secuencia de la aurícula y el ventrículo izquierdos bombea la sangre de retorno a los tejidos periféricos. La válvula mitral separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo y la válvula aórtica separa el ventrículo izquierdo de la aorta (figuras 10-1D y 10-1E).

El corazón está libre en el saco pericárdico, unido a las estructuras mediastínicas sólo con los grandes vasos. Durante el desarrollo embrionario el corazón se invagina en el saco pericárdico de manera similar a la de un puño empujando dentro de un globo parcialmente inflado. El saco pericárdico está compuesto de una capa serosa interna (pericardio visceral) unida directamente al miocardio y una capa fibrosa externa denominada pericardio parietal. Bajo condiciones normales, aproximadamente 40 a 80 ml. de líquido claro, el cual quizá consiste en un ultrafiltrado plasmático, llenan el espacio entre las capas del saco pericárdico.

Las arterias coronarias derecha e izquierda principal se originan en la raíz de la aorta y proporcionan el suministro sanguíneo principal al corazón (figura 10-2). La gran arteria coronaria principal por lo general se ramifica en la arteria coronaria descendente anterior izquierda y la arteria coronaria circunfleja. La arteria coronaria descendente anterior izquierda se bifurca en ramas diagonales y septales que suministran sangre a la pared anterior y al tabique del corazón, respectivamente. La arteria coronaria circunfleja continúa alrededor del corazón por el arco auriculoventricular izquierdo y de las grandes arterias marginales oblicuas que suministran sangre a la pared ventricular izquierda libre. La arteria coronaria descendente viaja en el arco auriculoventricular derecho y suministra sangre al ventrículo derecho en la vía de las ramas marginales cortas. La arteria descendente posterior que aporta sangre a las paredes posterior e inferior del ventrículo izquierdo, se origina en la arteria coronaria derecha en 80% de las personas (circulación dominante derecha) y de la arteria circunfleja en el resto (circulación dominante izquierda).

## Trastornos cardiovasculares: enfermedades cardíacas

Fred M. Kusumoto, MD

Las enfermedades del sistema cardiovascular con frecuencia ponen a prueba al médico involucrado en la atención cotidiana de los pacientes. El conocimiento de los procesos patológicos subyacentes asociados con las enfermedades del corazón y de los vasos sanguíneos proporciona un marco de referencia crucial para el manejo del paciente. Este capítulo se refiere a las enfermedades del corazón y el siguiente a las enfermedades de los vasos sanguíneos. La estructura y la función cardíacas normales se resumen aquí y a continuación se comentan los mecanismos fisiopatológicos de los problemas cardíacos que se atienden con frecuencia, con énfasis sobre las arritmias, la insuficiencia cardíaca congestiva, la cardiopatía valvular, la enfermedad de la arteria coronaria y la enfermedad del pericardio.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL CORAZÓN

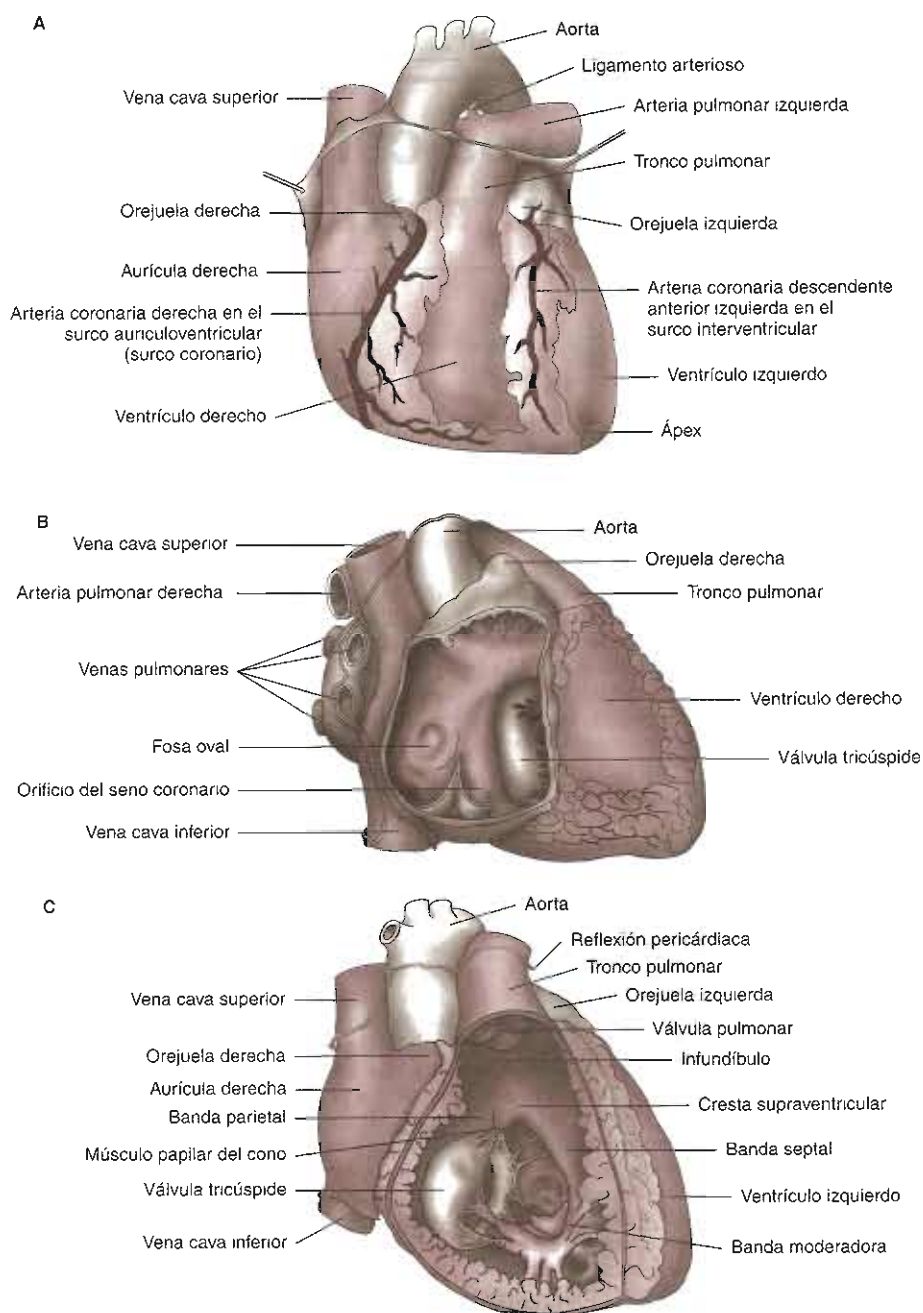
#### ANATOMÍA

El corazón es un órgano complejo cuya función primaria consiste en bombear la sangre a través de la circulación pulmonar y sistémica. Está compuesto de cuatro cámaras musculares: las cámaras de bombeo principales, los ventrículos izquierdo y derecho; y las aurículas izquierda y derecha que actúan como "bombas cebadoras" causantes de 20 a 30% del llenado final del ventrículo (figura 10-1A). El retorno venoso periférico proveniente de las venas cavas superior e inferior llena la aurícula y el ventrículo derechos (a través de la válvula tricúspide abierta) (figura 10-1B). Con la contracción auricular fluye más sangre a través de la válvula tricúspide y se completa el llenado del ventrículo derecho. El ventrículo derecho bombea en seguida la sangre desoxigenada a la arteria pulmonar y al pulmón a través de la válvula pul-

monar (figura 10-1C). La sangre oxigenada regresa del pulmón a la aurícula izquierda a través de las cuatro venas pulmonares (figura 10-1D). La contracción en secuencia de la aurícula y el ventrículo izquierdos bombea la sangre de retorno a los tejidos periféricos. La válvula mitral separa la aurícula izquierda del ventrículo izquierdo y la válvula aórtica separa el ventrículo izquierdo de la aorta (figuras 10-1D y 10-1E).

El corazón está libre en el saco pericárdico, unido a las estructuras mediastínicas sólo con los grandes vasos. Durante el desarrollo embrionario el corazón se invagina en el saco pericárdico de manera similar a la de un puño empujando dentro de un globo parcialmente inflado. El saco pericárdico está compuesto de una capa serosa interna (pericardio visceral) unida directamente al miocardio y una capa fibrosa externa denominada pericardio parietal. Bajo condiciones normales, aproximadamente 40 a 50 mL de líquido claro, el cual quizá consiste en un ultrafiltrado plasmático, llenan el espacio entre las capas del saco pericárdico.

Las arterias coronarias derecha e izquierda principal se originan en la raíz de la aorta y proporcionan el suministro sanguíneo principal al corazón (figura 10-2). La gran arteria coronaria principal por lo general se ramifica en la arteria coronaria descendente anterior izquierda y la arteria coronaria circunfleja. La arteria coronaria descendente anterior izquierda se bifurca en ramas diagonales y septales que suministran sangre a la pared anterior y al tabique del corazón, respectivamente. La arteria coronaria circunfleja continúa alrededor del corazón en el surco auriculoventricular izquierdo y da las grandes arterias marginales obtusas que suministran sangre a la pared ventricular izquierda libre. La arteria coronaria derecha viaja en el surco auriculoventricular derecho y suministra sangre al ventrículo derecho en la vía de las ramas marginales cortas. La arteria descendente posterior, que aporta sangre a las paredes posterior e inferior del ventrículo izquierdo, se origina en la arteria coronaria derecha en 80% de las personas (circulación dominante derecha) y en la arteria circunfleja en el resto (circulación dominante izquierda).



**Figura 10-1.** Anatomía del corazón. **A:** Vista anterior del corazón. **B:** Vista del corazón derecho con la pared auricular derecha doblada sobre sí misma para mostrar la aurícula derecha. **C:** Vista anterior del corazón con retiro de la pared anterior para mostrar la cavidad del ventrículo derecho. **D:** Vista del corazón izquierdo con la pared ventricular izquierda reclinada para mostrar la válvula mitral. **E:** Vista del corazón izquierdo desde el lado izquierdo con retiro de la pared ventricular izquierda libre y de la válvula mitral para poner al descubierto la válvula aórtica. (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

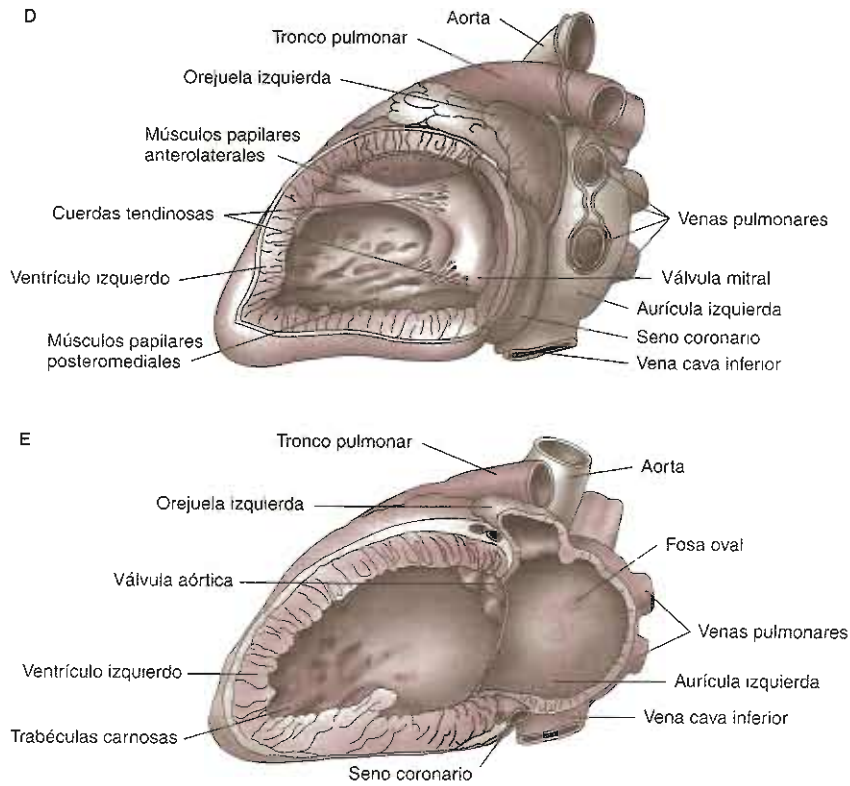


Figura 10-1. Anatomía del corazón. (Continuación.)

La contracción de las cámaras cardiacas se coordina en varias regiones del corazón compuestas de miocitos con propiedades especializadas de automaticidad (marcapasos) y conducción (figura 10-3). Las células en el nodo sinoauricular (SA) y en el nodo auriculoventricular (AV) poseen tasas rápidas de marcapaso (nodo SA: 60 a 100 latidos/min; nodo AV: 40 a 70 latidos/min), y el haz de His y las fibras de Purkinje se caracterizan por tasas rápidas de conducción. Toda vez que el nodo SA posee el ritmo marcapasos intrínseco más rápido, por lo general corresponde a éste el sitio de inicio del impulso eléctrico cardiaco durante el latido cardiaco normal. A continuación el impulso despolariza con rapidez las aurículas izquierda y derecha conforme avanza hacia el nodo AV. La velocidad de conducción disminuye de 1 m/seg en el tejido auricular a 0.05 m/seg en el tejido nodal. Después del retardo en el nodo AV el impulso se mueve rápidamente hacia el haz de His (1 m/seg) y las fibras de Purkinje (4 m/seg) para despolarizar de manera simultánea los ventrículos derecho e izquierdo. Las aurículas y los ventrículos están separados por un marco fibroso eléctricamente inerte, de manera que bajo condiciones

normales el nodo AV y el haz de His contiguo son la única conexión eléctrica entre las aurículas y los ventrículos. Este acomodo permite que las aurículas y los ventrículos desempeñan el latido en una modalidad sincronizada y reduce la oportunidad de retroalimentación eléctrica entre las cámaras.

La actividad eléctrica del corazón se puede medir a partir de la superficie corporal en posiciones estandarizadas mediante la electrocardiografía. En el electrocardiograma (ECG) la onda P representa la despolarización del tejido auricular; el intervalo de la onda electrocardiográfica (QRS), la despolarización ventricular; y la onda T la repolarización ventricular (figura 10-3). El complejo QRS es estrecho debido a que la despolarización ventricular normal acontece casi simultáneamente en los ventrículos derecho e izquierdo, por lo general en un lapso de 60 a 100 mseg. Si bien no es posible medir directamente desde la superficie la actividad eléctrica de los pequeños tejidos de conducción especializados, el intervalo entre la onda P y el inicio del complejo QRS (intervalo PR) representa sobre todo los tiempos de conducción del nodo AV y del haz de His.

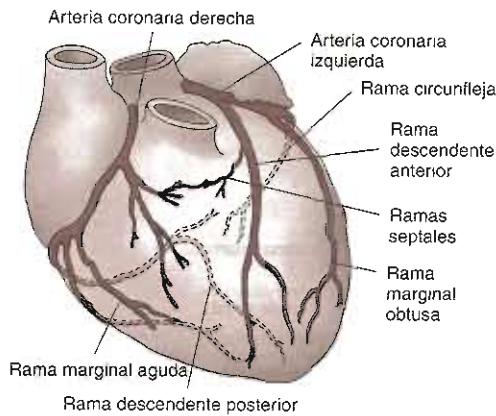


Figura 10-2. Arterias coronarias y sus ramas principales en los humanos. (Modificada y reproducida con autorización de Ross G: The cardiovascular system. En: *Essentials of Human Physiology*. Ross G (editor). Copyright © 1978 por Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago.)

## HISTOLOGÍA

Los miocitos ventriculares por lo general miden 50 a 100  $\mu\text{m}$  de largo y 10 a 25  $\mu\text{m}$  de ancho. Los miocitos auriculares y los nodales son menores, en tanto que los miocitos en el sistema de Purkinje son mayores en ambas dimensio-

nes. Los miocitos están llenos con cientos de fascículos de estrías paralelos denominados miofibrillas. Las miofibrillas están compuestas de unidades repetidas denominadas sarcómeros que forman la unidad contráctil principal del miocito (figura 10-4). Las sarcómeros son estructuras complejas compuestas de proteínas contráctiles, miosina y actina; las cuales están conectadas mediante puentes cruzados; y un complejo proteinico regulador, la tropomiosina. (Véase Fisiología celular, adelante.)

## FISIOLOGÍA

### Fisiología del corazón en su conjunto

El análisis se ha centrado en los ventrículos, en particular en el ventrículo izquierdo, debido a que estas cámaras son las principales bombas fisiológicas del corazón. La función de los ventrículos intactos se estudia tradicionalmente mediante la evaluación de las interrelaciones presión-tiempo y presión-volumen.

En el análisis presión-tiempo (figura 10-5) se miden las presiones en las cámaras del corazón y en los grandes vasos durante el ciclo cardiaco y se dibujan en función del tiempo. Al inicio del ciclo cardiaco se contrae la aurícula izquierda y esto fuerza la sangre al ventrículo izquierdo y da origen a una onda *a* en el trazo de la presión auricular izquierda. Al final de la diástole se cierra la válvula mitral y esto produce el primer ruido cardiaco

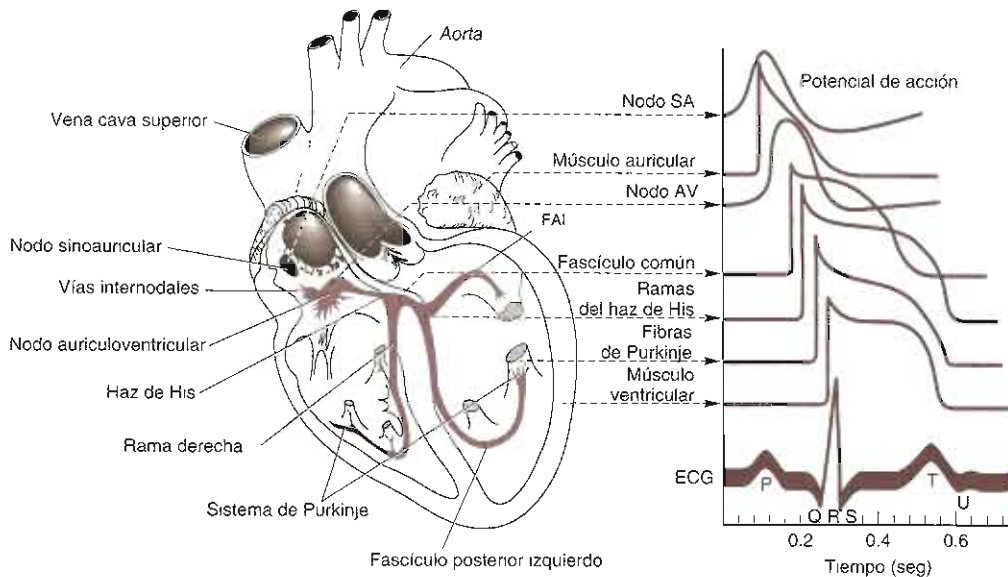


Figura 10-3. Sistema de conducción del corazón. Se muestran los potenciales de acción transmembranales típicos para los nodos SA y AV para otras partes del sistema de conducción y para los músculos auricular y ventricular, junto con la correlación con el registro de la actividad eléctrica extracelular, es decir, con el electrocardiograma (ECG). Los potenciales de acción y el ECG se dibujan en el mismo eje del tiempo, pero con puntos 0 diferentes sobre la escala vertical. El intervalo PR se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio del complejo QRS (FAI, fascículo anterior izquierdo.) (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005 obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

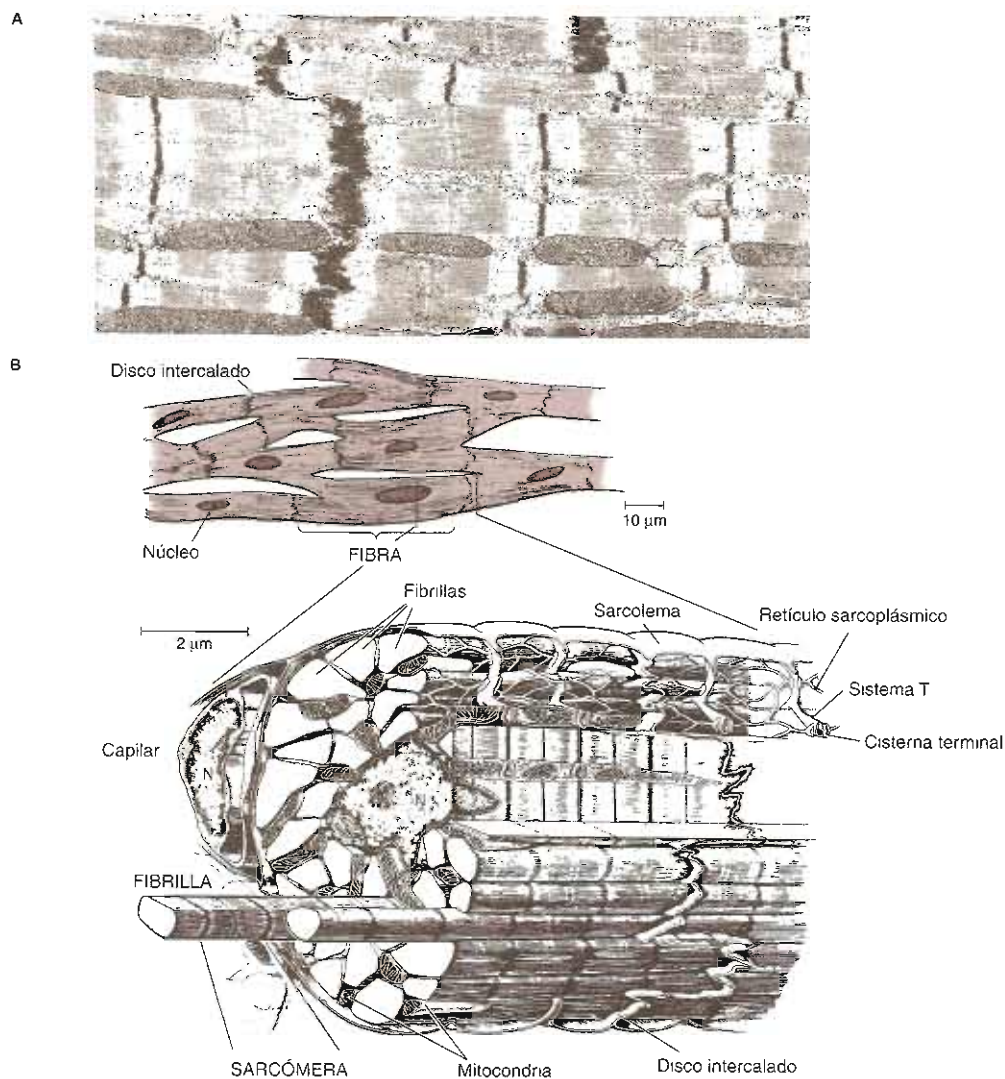
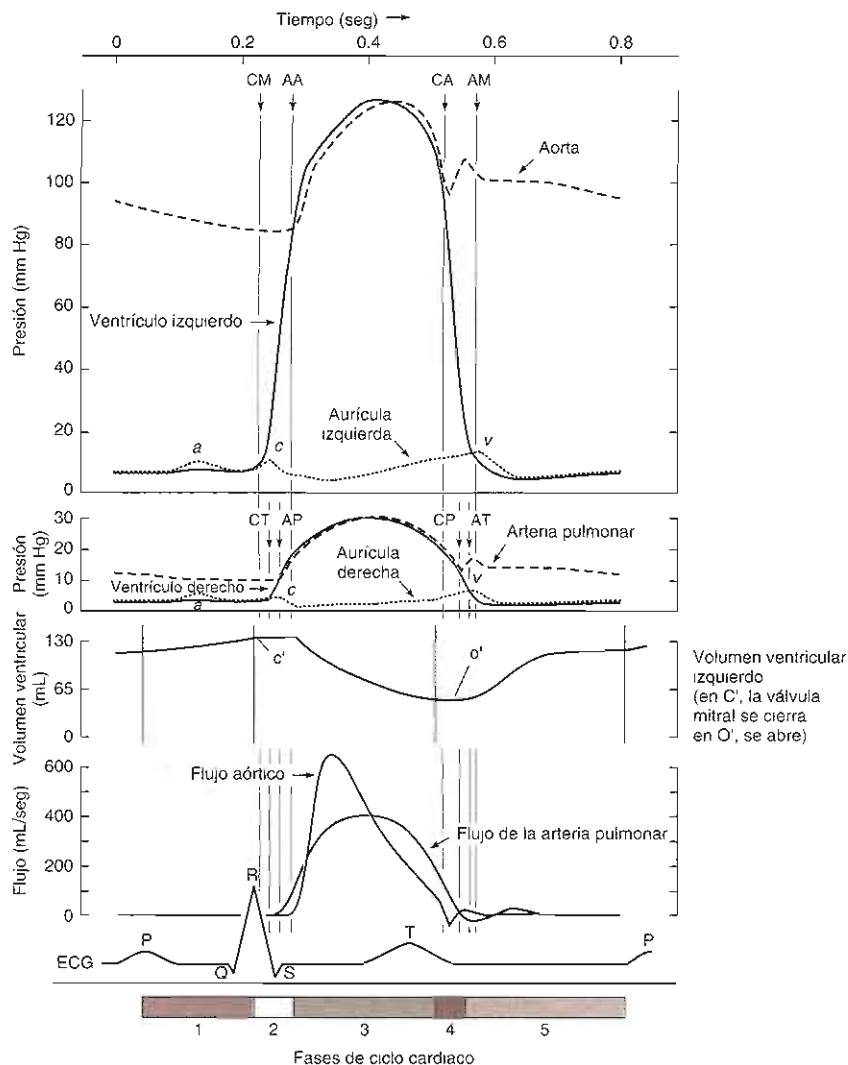


Figura 10-4. A: Microfotografía electrónica del músculo cardíaco. Las líneas gruesas corresponden a discos intercalados ( $\times 12\,000$ ). Reproducida con autorización de Bloom W, Fawcett DW: *A Textbook of Histology*, 10th ed. Saunders, 1975.) B: Diagrama del músculo cardíaco según se observa bajo el microscopio óptico (arriba) y en el microscopio electrónico (abajo). (N, núcleo.) (Reproducida con autorización de Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med* 1967;277:794.)

(S<sub>1</sub>); a esto sigue un breve periodo de contracción isovolumétrica durante la cual las válvulas aórtica y mitral están cerradas, pero el ventrículo izquierdo continúa en contracción activa. Una vez que la presión intraventricular iguala la presión aórtica, se abre la válvula aórtica y la sangre fluye hacia la aorta. Después de este punto la aorta y el ventrículo izquierdo forman una cámara contigua con presiones iguales, pero el volumen ventricular disminuye conforme la sangre se expulsa. La contracción ventricular izquierda cesa y da comienzo la relajación ventricular; el final de la diástole se alcanza cuando la

presión intraventricular queda por debajo de la presión aórtica. A continuación se cierra la válvula aórtica y se escucha el segundo ruido cardíaco (S<sub>2</sub>). Durante toda la sístole la sangre se ha acumulado con lentitud en la aurícula izquierda (ya que la válvula mitral está cerrada) y da lugar a la onda *v* en el trazo de la presión auricular izquierda. Durante la primera fase de la diástole, la relajación isovolumétrica, no tiene lugar cambio alguno en el volumen ventricular, pero la relajación continuada del ventrículo da lugar a una disminución exponencial en la presión ventricular izquierda. El llenado ventricular iz-



**Figura 10-5.** Diagrama de los eventos en el ciclo cardíaco. De arriba hacia abajo: presión (mm Hg) en la aorta, el ventrículo izquierdo, la aurícula izquierda, la arteria pulmonar, el ventrículo derecho, la aurícula derecha; flujos sanguíneos (mL/seg) en la aorta ascendente y en la arteria pulmonar; ECG. Abscisa, tiempo en segundos. (La apertura y el cierre valvulares se indican con AA y CA, respectivamente, para la válvula aórtica; AM y CM para la válvula mitral; AP y CP para la válvula pulmonar; AT y CT para la válvula tricúspide.) Los eventos del ciclo cardíaco con una frecuencia cardíaca de 75 latidos/min. Las fases del ciclo cardíaco identificadas por números en la base corresponden como sigue: 1, sístole auricular; 2, contracción ventricular isovolumétrica; 3, expulsión ventricular; 4, relajación ventricular isovolumétrica; 5, llenado ventricular. Obsérvese que en la sístole tardía la presión aórtica en realidad excede a la presión ventricular izquierda. Sin embargo, el momento de la sangre la conserva en movimiento hacia afuera del ventrículo durante un periodo breve. En el ventrículo derecho y en la arteria pulmonar son similares las interrelaciones de la presión. (Modificada y reproducida con autorización de Milnor WR: *The Circulation*. En: *Medical Physiology*. 2 vol. Mountcastle VB [editor]. Mosby, 1980. y de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed, McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

quierdo inicia cuando la presión ventricular izquierda queda por debajo de la presión auricular izquierda y se abre la válvula mitral. La relajación ventricular es un proceso relativamente largo que inicia antes del cierre de la válvula aórtica y se extiende después de la apertura

de la válvula mitral. La velocidad y la extensión de la relajación ventricular dependen de múltiples factores: frecuencia cardíaca, grosor de la pared, volumen y forma de la cámara, presión aórtica, tono simpático y la presencia o ausencia de isquemia miocárdica. Una vez que la vál-



La válvula mitral se abre, se presenta un periodo inicial de llenado rápido del ventrículo que aporta 70 a 80% del volumen sanguíneo al ventrículo y el cual se debe en gran parte al gradiente de presión auriculoventricular. Hacia la mitad de la diástole se hace más lento el flujo al ventrículo izquierdo, y el ciclo cardiaco inicia de nuevo con la siguiente contracción auricular. El análisis presión-tiempo del ventrículo derecho sería similar, pero con menores presiones, ya que la impedancia para el flujo en el sistema vascular pulmonar es mucho menor que en la circulación sistémica.

En el análisis presión-volumen (figura 10-6A), la presión durante el ciclo cardiaco se dibuja como función del volumen en lugar del tiempo. En el transcurso de la diástole y a medida el volumen ventricular se incrementa durante el periodo inicial de llenado rápido y la contracción auricular, se incrementa la presión ventricular (curva da). La forma y la posición de esta curva, la interrelación presión-volumen diastólica, depende de las propiedades de relajación, de la recuperación elástica y de la distensibilidad del ventrículo. La curva se desvía hacia la izquierda (mayor presión para un volumen determinado) cuando disminuye la relajación ventricular, o cuando el ventrículo pierde recuperación elástica o se hace más rígido. Al inicio de la sístole inicia la contracción ventricular activa y el volumen permanece sin cambio (periodo de contracción isovolumétrica) (ab). La válvula aórtica se abre cuando la presión ventricular izquierda iguala la presión aórtica, y el volumen ventricular disminuye conforme el ventrículo expulsa la sangre que contiene (curva bc). La válvula aórtica se cierra al final de la

sístole (c) y comienza la relajación isovolumétrica (cd). Al abrirse la válvula mitral el ventrículo inicia su llenado para el ciclo cardiaco siguiente, y se repite todo el proceso. El área comprendida en esta asa representa la cantidad de trabajo realizado por el ventrículo durante un ciclo cardiaco. La posición del punto c depende de la curva presión-volumen sistólica isovolumétrica. Se denomina curva presión-volumen sistólica isovolumétrica a la interrelación relativamente lineal que existe cuando el ventrículo se llena con cantidades variables de sangre (precargas) y se permite su contracción, pero se evita la apertura de la válvula aórtica (figura 10-6B). La inclinación y la posición de esta línea describen el estado contráctil inherente del ventrículo. Al incrementar la contractilidad mediante catecolaminas u otros inotrópicos positivos la línea se desvía a la izquierda.

Las interrelaciones presión-volumen ayudan a ilustrar los efectos de diferentes cargas sobre el gasto cardiaco. El gasto cardiaco del ventrículo consiste en el producto de la frecuencia cardiaca y del volumen de sangre bombeado con cada latido (volumen por latido). La amplitud del asa presión-volumen es la diferencia entre el volumen al final de la diástole y el volumen al final de la sístole, o el volumen por latido (figura 10-6). El volumen por latido depende de tres parámetros: contractilidad, poscarga y precarga (figura 10-7). El cambio en el estado contráctil del corazón, modifica la anchura del asa presión-volumen, ya que altera la posición de la curva de presión sistólica isovolumétrica. La impedancia contra la cual debe trabajar el corazón se denomina poscarga, el incremento de la poscarga (la presión aórtica para el ventrículo iz-

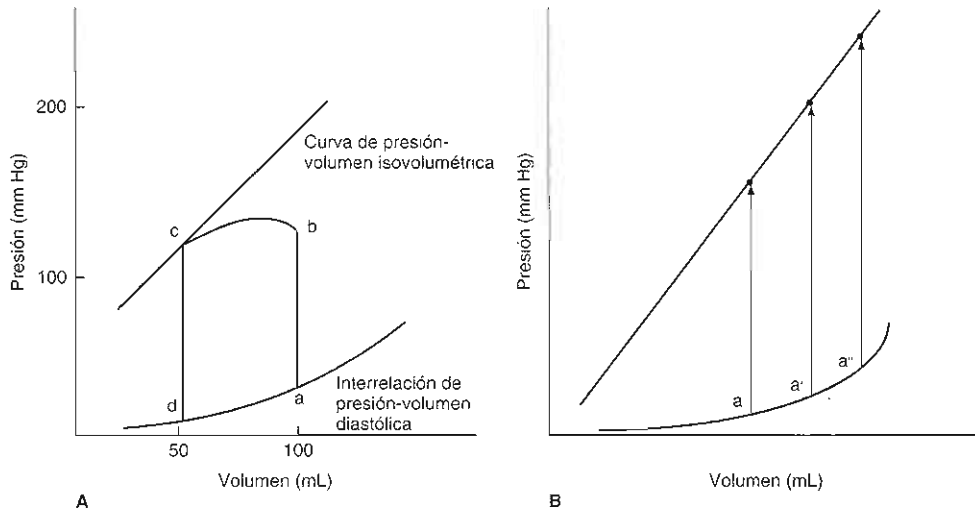


Figura 10-6. A: Asa de presión-volumen para el ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo se llena durante la diástole y la presión se incrementa a lo largo de la curva presión-volumen diastólica desde d hasta a. La línea ab representa la contracción isométrica y bc la fase de expulsión de la sístole. La válvula aórtica cierra en el punto c, y la presión disminuye a lo largo de cd (relajación isovolumétrica) hasta que la válvula mitral se abre en el punto d y el ciclo se repite. La distancia de b a c representa el volumen por latido expulsado por tal latido. El punto a representa el fin de la diástole y el punto c el fin de la sístole. B: Si el ventrículo izquierdo se llena con cantidades variables a, a', a'' y se deja que desarrolle una contracción isovolumétrica, es posible definir una interrelación relativamente lineal, la interrelación presión-volumen isovolumétrica.

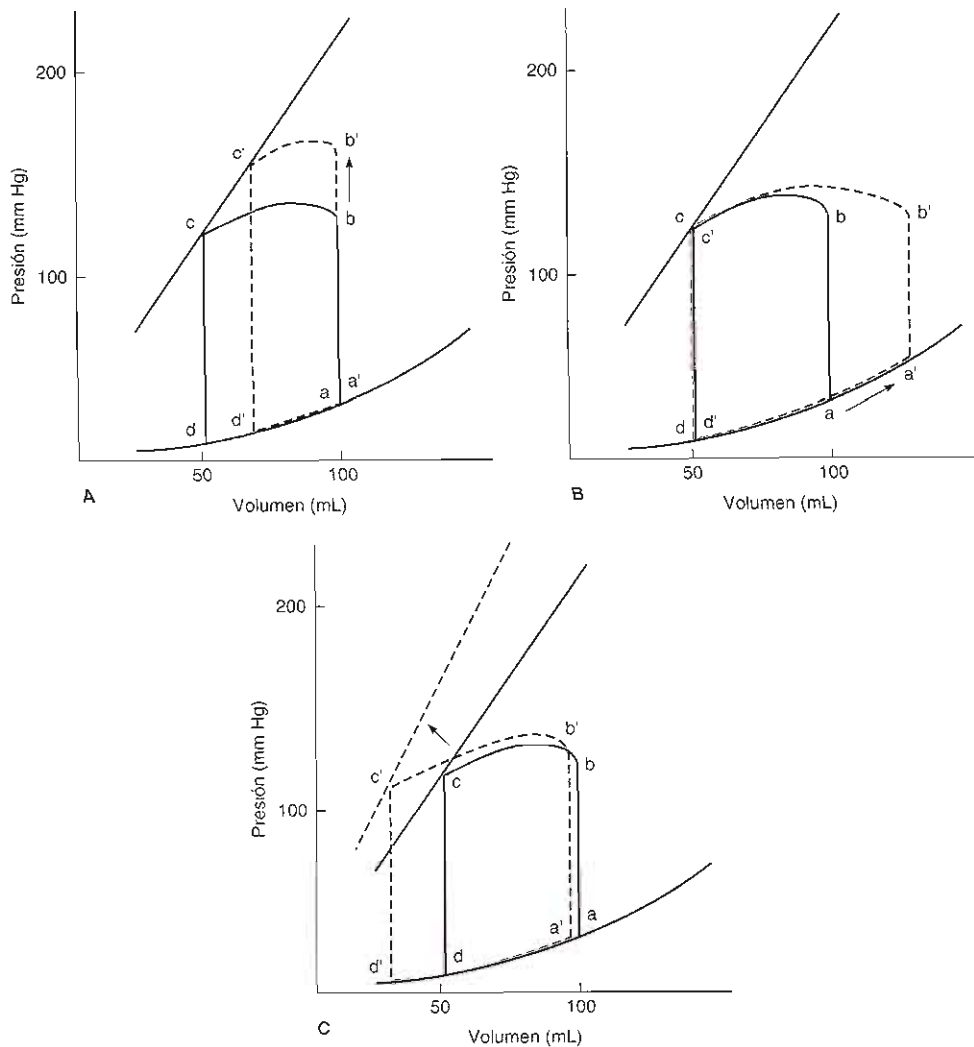


Figura 10-7. A: El incremento de la poscarga de  $b$  a  $b'$  disminuye el volumen por latido de  $bc$  a  $b'c'$ . B: El incremento de la precarga de  $a$  hasta  $a'$  incrementa el volumen por latido de  $bc$  a  $b'c'$ , pero a expensas del incremento en la presión al final de la diástole. C: El aumento en el estado contráctil desvía a la izquierda la interrelación presión-volumen isovolumétrica, al incrementar volumen por latido de  $bc$  a  $b'c'$ .

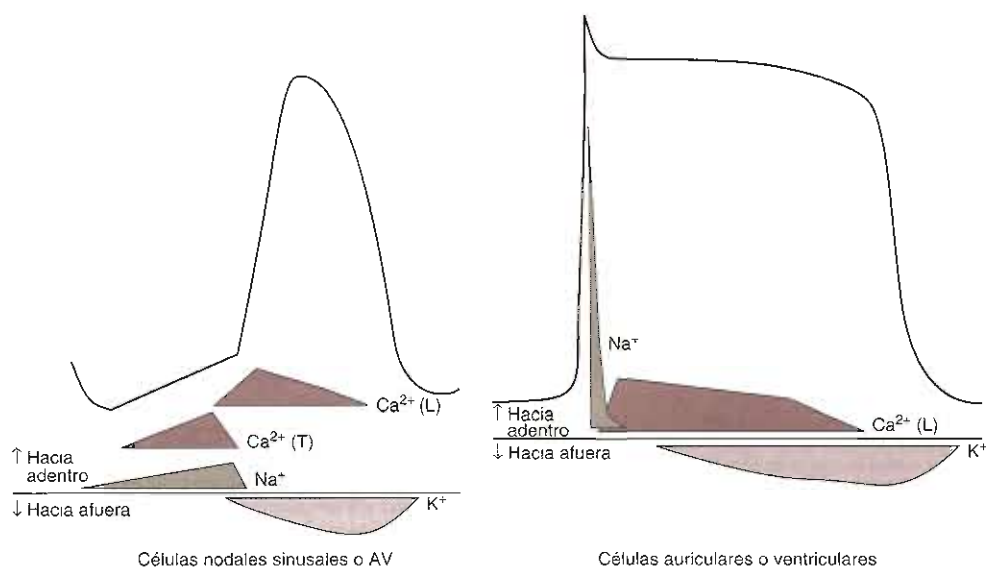
quierdo) producirá una disminución en el volumen por latido. La **precarga** consiste en la cantidad de llenado del ventrículo al final de la diástole. Hasta cierto punto, a mayor elongación de un miocito o de una cámara ventricular, mayor será la contracción (ley de Frank-Starling), de manera que el incremento en la precarga dará lugar a un incremento en el volumen por latido.

Las interrelaciones presión-tiempo y presión-volumen son esenciales para comprender los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades que afectan la función de la totalidad de la cámara ventricular, como la insuficiencia cardíaca y las anomalías valvulares.

## Fisiología celular

### A. Miocitos ventriculares y auriculares

El mecanismo celular de la contracción del miocito después de la estimulación eléctrica es demasiado complejo para tratarlo por completo en esta sección, pero es posible encontrar excelentes comentarios sobre el acoplamiento electromecánico. Expresado de manera breve, con el estímulo del miocito se abren canales de sodio en la superficie de la membrana celular (sarcolema), y los iones sodio ( $\text{Na}^+$ ) fluyen al interior celular en la dirección del gradiente electroquímico. Esta inundación súbita de



**Figura 10-8.** Cambios en las conductancias iónicas responsables de generar los potenciales de acción para una célula de los tejidos ventricular o auricular (derecha) y de los nodos sinusal o AV (izquierda). Los canales rápidos del Na<sup>+</sup> están ausentes en las células nodales, de manera que la descarga máxima del potencial de acción es mucho más lenta. La despolarización diastólica observada en las células nodales se debe a la disminución en la salida del K<sup>+</sup> y a la entrada lenta del Na<sup>+</sup> y del Ca<sup>2+</sup>. El Ca<sup>2+</sup>(T) entra en la vía de los canales (T) del Ca<sup>2+</sup>; el Ca<sup>2+</sup>(L) entra en la vía de los canales (L) del Ca<sup>2+</sup>.

iones tiene la función del aumento agudo del potencial de acción del miocito (fase 0) (figura 10-8). Sigue una fase de meseta durante la cual el potencial de membrana celular permanece relativamente sin cambio debido a la entrada de iones calcio (Ca<sup>2+</sup>) y a la salida de iones potasio (K<sup>+</sup>) a través de diversos canales especializados de potasio. La repolarización tiene lugar por la salida continua del K<sup>+</sup> después de que se interrumpe la entrada del Ca<sup>2+</sup>.

Dentro de la célula, el cambio en el potencial de membrana por la entrada súbita del Na<sup>+</sup> y el incremento subsecuente del Ca<sup>2+</sup> intracelular hace que el retículo sarcoplásmico libere grandes cantidades de iones calcio. Se desconoce el mecanismo exacto de señalización a través de canales especializados de liberación de Ca<sup>2+</sup>. Sin embargo, una vez que el Ca<sup>2+</sup> liberado a partir del retículo sarcoplásmico llega al citoplasma, se une con las proteínas reguladoras troponina y tropomiosina. En seguida se permite la interacción de la miosina y de la actina y se doblan los puentes cruzados entre ambas para dar origen a la contracción (figura 10-9). También se conoce poco sobre el proceso de relajación, pero al parecer involucra el reingreso del Ca<sup>2+</sup> al retículo sarcoplásmico en la vía de las proteínas transmembranales del retículo sarcoplásmico: la Ca<sup>2+</sup>-ATPasa y el fosfolambano. La recaptura del Ca<sup>2+</sup> es un proceso activo que requiere trifosfato de adenosina (ATP).

### E. Células marcapaso

El potencial de acción de las células marcapaso es diferente del descrito para los miocitos ventriculares y auricu-

lares (figura 10-8). No existen canales rápidos de sodio, de manera que en las células del nodo SA y del nodo AV no se observa la fase 0 rápida de la despolarización. Además, estas células se caracterizan por un incremento en la automaticidad como consecuencia de una fase 4 de despolarización relativamente rápida. Al parecer, la responsabilidad de este cambio dinámico en el potencial de membrana está en una combinación de menores flujos de salida del K<sup>+</sup> y de ingreso de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> en la vía de canales especializados. En las células marcapaso especializadas las miofibrillas, si bien presentes, son dispersas.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué consisten las diferencias en las propiedades de marcapaso y de conducción en las diferentes regiones del corazón, y de qué manera estas diferencias explican la observación de que los impulsos eléctricos cardiacos normalmente se originan en el nodo SA?
2. Describir el análisis presión-tiempo en todo el ciclo cardiaco.
3. Describir el análisis presión-volumen en todo el ciclo cardiaco.
4. ¿En qué consisten la precarga y la poscarga?
5. Describir brevemente el mecanismo molecular del acoplamiento electromecánico en la contracción del miocito cardiaco.

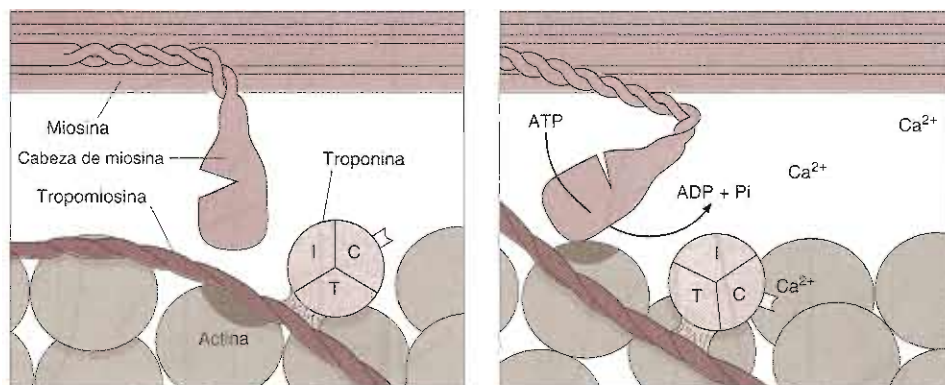


Figura 10-9. Inicio de la contracción mediante el  $\text{Ca}^{2+}$ . Con el enlace del  $\text{Ca}^{2+}$  a la troponina C, la tropomiosina se desplaza en sentido lateral y expone el sitio para el enlace de la miosina con la actina (parte oscura). En seguida la hidrólisis del ATP cambia la conformación de la cabeza de la miosina y fuerza el enlace de ésta al sitio expuesto. Por simplificación se muestra sólo una de las dos cabezas de la molécula de miosina II. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed, McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS CARDIOVASCULARES ESPECÍFICOS

### ARRITMIAS

En reposo el corazón se activa normalmente a una frecuencia de 50 a 100 latidos/min. Los ritmos anormales del corazón (arritmias) se pueden clasificar como demasiado lentos (bradicardias) y demasiado rápidos (taquicardias).

#### Bradicardia

La bradicardia puede originarse a partir de dos mecanismos básicos. Primero, la disminución en la automaticidad del nodo sinusal puede generar en frecuencias lentas del corazón, o en pausas de éste. Según se muestra en la figura 10-10, al cesar la actividad de marcapasos del nodo sinusal el corazón por lo general se activará a una frecuencia más lenta mediante otros tejidos cardiacos con actividad de marcapasos. La disminución en la automaticidad del nodo sinusal se puede presentar durante periodos de incremento del tono vagal (sueño, masaje

del seno carotídeo, “desmayo común”), con el incremento de la edad y de manera secundaria con fármacos ( $\beta$  bloqueadores, bloqueadores de los canales del calcio).

Segundo, las frecuencias cardiacas lentas se pueden presentar si se evita que el impulso cardiaco active normalmente los ventrículos debido a un bloqueo de la conducción (figura 10-11). Ya que el anillo fibroso valvular es eléctricamente inerte, en condiciones normales el nodo AV y el haz de His son la única conexión eléctrica activa entre las aurículas y los ventrículos. En tanto que este arreglo es útil para evitar la retroalimentación entre las dos cámaras, también hace al nodo AV y al haz de His sitios vulnerables para el bloqueo de la conducción entre las aurículas y los ventrículos. Aunque el bloqueo se puede presentar en cualquiera de las ramas izquierda o derecha del haz, no necesariamente tiene lugar la bradicardia, ya que los ventrículos pueden activarse todavía mediante el fascículo contralateral. El bloqueo auriculoventricular se ha clasificado como de primer grado cuando se presenta un tiempo de conducción auriculoventricular anormalmente largo (intervalo PR > 0.22 seg), pero las activaciones de las aurículas y de los ventrículos todavía demuestra una relación 1:1. En el bloqueo auriculoventricular de segundo grado se conducen a los ventrículos algunos, pero no la totalidad, de los

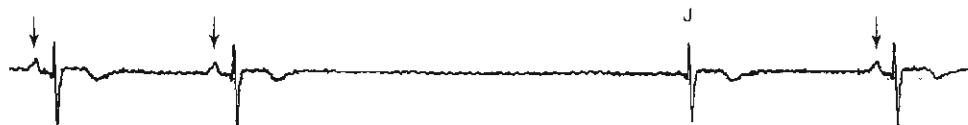


Figura 10-10. Trazo del ritmo que demuestra bradicardia debida a una pausa del nodo sinusal. La actividad auricular se interrumpe súbitamente (flechas) y después de aproximadamente 3 seg se observa un latido de escape de la unión (J).

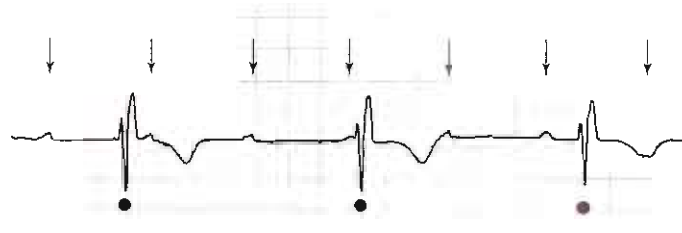


Figura 10-11. Trazo del ritmo que demuestra un bloqueo cardíaco de tercer grado (completo) con disociación entre la actividad auricular (flechas) y la actividad ventricular (puntos).

impulsos auriculares. Finalmente, en el bloqueo de tercer grado no existe vinculación entre las actividades auricular y ventricular. El bloqueo auriculoventricular se puede presentar con el incremento de la edad, y como efecto adverso de ciertos fármacos. Algunas veces también se puede observar el bloqueo auriculoventricular en los trastornos congénitos como la distrofia muscular, la esclerosis tuberosa y en el lupus eritematoso sistémico materno; y en los trastornos adquiridos como la sarcoidosis, la gota, la enfermedad de Lyme, el lupus eritematoso sistémico, la espondilitis anquilosante y la enfermedad de la arteria coronaria.

La bradicardia debida a disminución de la automatidad o a bloqueo de la conducción demanda una evaluación para detectar causas reversibles. Sin embargo, a menudo se requiere el implante de un marcapasos permanente.

### Taquicardia

La taquicardia puede originarse a partir de tres mecanismos celulares básicos (figura 10-12). Primero, el aumento de la automatidad debido a una fase 4 de despolarización más rápida puede producir una frecuencia cardíaca rápida. Segundo, un retardo en la repolarización (período de meseta más largo) puede producir algunas veces las despolarizaciones espontáneas (debidas a la reactivación de los canales del sodio y del calcio) en la fase 3 o en la fase 4 del potencial de acción. Estas despolarizaciones se denominan actividad desencadenada, ya que dependen de la existencia de un potencial de acción precedente. En ciertos estados patológicos la taquicardia se puede presentar cuando estas despolarizaciones alcanzan el umbral. Tercero, y más frecuente, las taquicardias pueden originarse en un circuito de reentrada. Cualquier adelgazamiento que dé origen a regiones eléctricamente paralelas, pero separadas, con velocidades de conducción diferentes (como en la zona limitrofe de un infarto del miocardio o una de conexión auriculoventricular accesoria) puede servir como sustrato para un circuito de reentrada.

El ejemplo mejor estudiado de taquiarritmias de reentrada consiste en el síndrome de Wolff-Parkinson-White (figura 10-13). Tal como se menciona antes, el nodo AV normalmente es la única conexión eléctrica

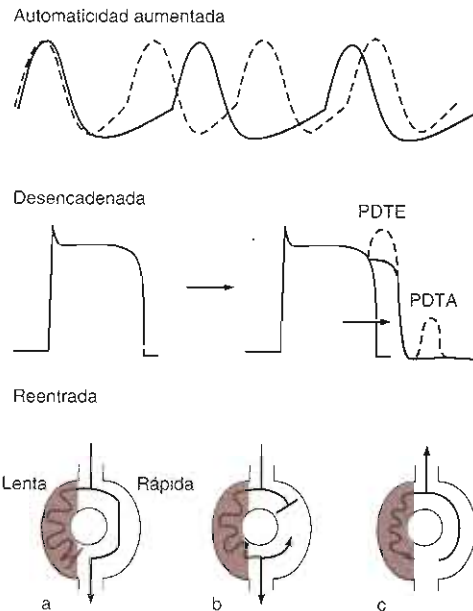


Figura 10-12. Las taquiarritmias pueden originarse de tres mecanismos diferentes. Primero, el incremento de la automatidad por una fase 4 de despolarización más rápida puede producir arritmias. Segundo, bajo ciertas condiciones, las despolarizaciones espontáneas durante la fase 3 (posdespolarizaciones tempranas, PDTE) o la fase 4 (posdespolarizaciones tardías, PDTA) pueden alcanzar repetidas veces el umbral y producir taquicardia. Este parece constituir el mecanismo de la taquicardia ventricular polimórfica (*torsade de pointes*) observada en algunos pacientes bajo administración de procainamida o quinidina, y de las arritmias vinculadas con la intoxicación por digoxina. Tercero, el mecanismo más frecuente para la taquicardia es el de reentrada. En la reentrada existen dos vías paralelas con diferentes propiedades de conducción (quizá en la zona limitrofe de un infarto del miocardio o en una región de isquemia miocárdica). El impulso eléctrico normalmente viaja hacia abajo en la vía rápida y en la vía lenta (región sombreada), pero en el punto de convergencia de ambas vías se bloquea el impulso que viaja en la vía lenta debido a que el tejido es refractario por la despolarización reciente en la vía rápida (a). Sin embargo, cuando un latido prematuro alcanza el circuito, el bloqueo se puede presentar en la vía rápida y el impulso viajará en la vía lenta (parte sombreada) (b). Después de viajar en la vía lenta, el impulso puede ingresar a la vía rápida en una modalidad retrógrada (lo cual se debe a que durante el retardo se ha recuperado la excitabilidad), y en seguida reingresar a la vía lenta para iniciar un asa de activación continua, o circuito de reentrada (c).

entre las aurículas y los ventrículos. Quizá debido a la formación incompleta de anillo, en una de cada 1 000 personas se presenta una conexión auriculoventricular accesoria. Esta vía accesoria por lo general está compuesta de tejido auricular o ventricular normal. Debido a que parte del ventrículo se "preexcita" sobre la vía accesoria en vez de la vía del nodo AV, el ECG de superficie demuestra un acortamiento del intervalo PR y un complejo QRS relativamente amplio con una onda saliente difusa denominada onda delta. Las taquicardias de reentrada se inician con facilidad debido a que las aurículas y los ventrículos están unidos por dos conexiones paralelas. Por ejemplo, una contracción auricular prematura podría bloquearse en la vía accesoria, pero todavía llegar a los ventrículos en la vía del nodo AV. Si transcurre suficiente tiempo para que la vía accesoria recupere la excitabilidad, el impulso cardíaco puede viajar en esta vía y en una modalidad retrógrada hacia la aurícula para iniciar una taquicardia de reentrada.

El mejor ejemplo de taquicardia por desencadenamiento de la actividad es el síndrome de QT largo. Hace más de 40 años los investigadores describieron varios grupos de pacientes con síndromes congénitos relacionados con intervalo QT largo y arritmias ventriculares. Datos recientes han mostrado que el intervalo QT largo puede deberse a varios defectos específicos en los canales iónicos. Por ejemplo, la reducción en la función de los canales de potasio ocasiona prolongación del periodo de meseta (figura 10-14). La fase de meseta prolongada en el tejido ventricular ocasiona intervalo QT largo. Estos pacientes están propensos a desencadenamiento de activi-

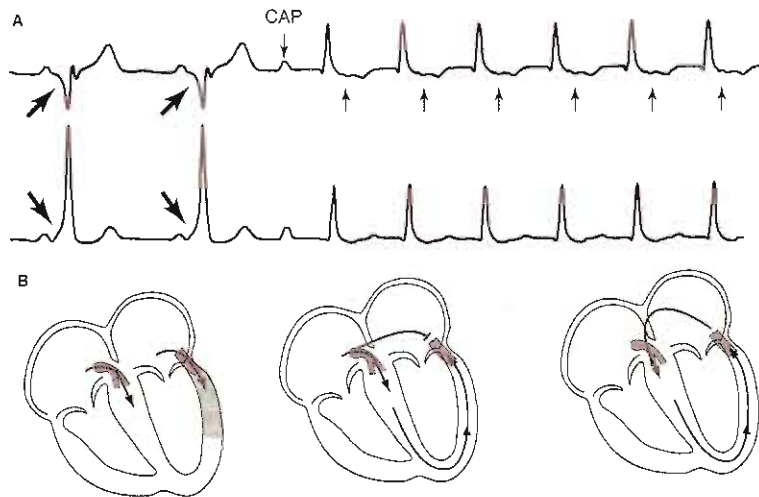
dad por reactivación de los canales de sodio y calcio (en el periodo temprano después de la despolarización). El desencadenamiento de la actividad en los ventrículos puede ocasionar arritmias ventriculares potencialmente mortales.

Cualquiera que sea el mecanismo, el acercamiento al tratamiento clínico inmediato de las taquicardias depende de si el complejo QRS está estrecho o amplio. Con el complejo QRS estrecho, la despolarización de los ventrículos debe tener lugar de manera normal sobre los tejidos de conducción especializados del corazón, y la arritmia se debe originar en o por arriba del nodo AV (supraventricular) (figura 10-15).

Un complejo QRS amplio sugiere que la activación ventricular no acontece de manera normal sobre los tejidos de conducción especializados del corazón. La taquicardia se origina a partir del tejido ventricular o consiste en una taquicardia supraventricular con conducción aberrante sobre el sistema His-Purkinje o sobre una vía accesoria. Se han desarrollado criterios para diferenciar entre las taquicardias ventricular y supraventricular con aberración.

### INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La función inadecuada de bomba del corazón, la cual da origen a la congestión manifestada por edema pulmonar y en los tejidos periféricos, constituye un estado final de muchos procesos patológicos. Aproximadamente 3 000 000 de personas presentan insuficiencia cardíaca



**Figura 10-13.** La taquicardia de reingreso debida al síndrome de Wolff-Parkinson-White. **A:** Los primeros dos latidos demuestran ritmo sinusal con preexcitación de los ventrículos en una vía accesoria. Las flechas grandes muestran las ondas delta. Una contracción auricular prematura (CAP) bloquea la vía accesoria y esto da lugar a la normalización del intervalo QRS, y la aurícula se activa en una modalidad retrógrada mediante la vía accesoria (flechas pequeñas) y sobreviene la taquicardia supraventricular. **B:** El panel de la izquierda muestra un esquema de los dos primeros latidos del trazo del ritmo. El complejo QRS se ensancha debido a la activación de los ventrículos en las vías del nodo AV y accesoria. El panel del centro muestra la contracción auricular prematura que se bloquea en la vía accesoria, pero se conduce en el nodo AV. En el panel de la derecha la aurícula se activa en una modalidad retrógrada sobre la vía accesoria y se inicia el circuito de reentrada.

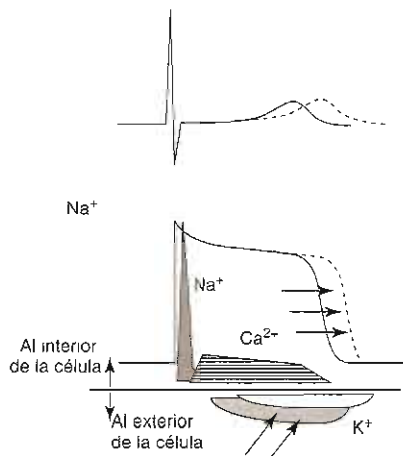


Figura 10-14. En ciertos pacientes con síndrome de QT largo, está reducida la función de los canales de potasio (flechas diagonales), lo cual ocasiona prolongación del potencial de acción de los miocitos ventriculares y prolongación del intervalo QT. En algunos casos, la reactivación de los canales de sodio y calcio ocasiona desencadenamiento de la actividad que puede iniciar arritmias ventriculares potencialmente mortales.

congestiva en EUA, con más de 400 000 casos nuevos informados al año. La presentación clínica es muy variable; en un paciente los síntomas y los signos dependen de la rapidez con la cual se desarrolle la insuficiencia cardíaca y de si afecta los ventrículos izquierdo o derecho, o ambos.

## 1. INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA

### Presentación clínica

Los pacientes con insuficiencia ventricular izquierda presentan con mayor frecuencia una sensación de falta de respiración (disnea), en particular cuando están acostados (ortopnea) o durante la noche (disnea paroxística nocturna). Además, el paciente puede quejarse de esputo teñido con sangre (hemoptisis) y en ocasiones de dolor torácico. La insuficiencia cardíaca también puede producir fatiga, nicturia y confusión.

En el examen físico el paciente por lo general presenta aumento de las frecuencias respiratoria y cardíaca. La piel puede estar pálida, fría y húmeda. En la insuficiencia cardíaca intensa la palpación del pulso periférico puede poner de manifiesto latidos fuertes y débiles alternados (pulso alternante). La auscultación de los pulmones pone de manifiesto ruidos anormales denominados estertores que se han descrito como "hojas que se rompen". Además, las bases de los campos pulmonares pueden presentar matidez a la percusión. En el examen cardíaco el impulso apical con frecuencia está desplazado en sentido lateral y prolongado. A la auscultación cardíaca es posible escuchar los ruidos tercero y cuarto. Debido a

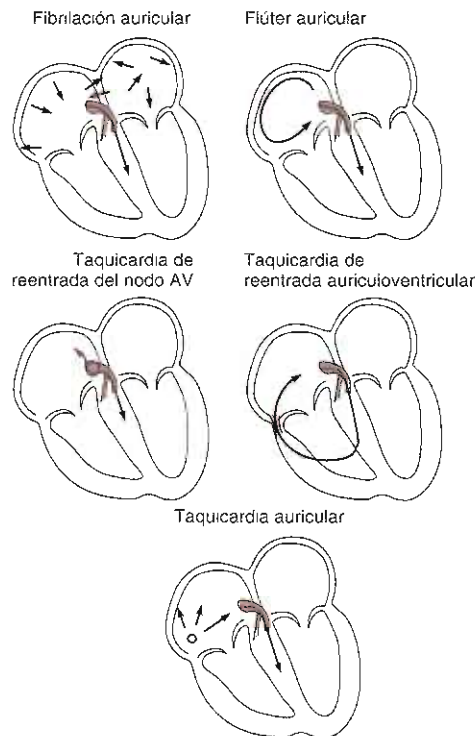


Figura 10-15. En la taquicardia supraventricular el complejo QRS se estrecha debido a que los ventrículos se despolarizan en la vía de los tejidos de conducción especializados normales (región sombreada). Existen cinco arritmias que se presentan con más frecuencia. Primera, en la fibrilación auricular los múltiples circuitos de reingreso pueden dar origen a la activación caótica de la aurícula. La despolarización ventricular es irregular debido a que los impulsos llegan al nodo AV a intervalos irregulares. Segunda, en el aleteo auricular la aurícula puede activarse en una modalidad regular de aproximadamente 300 latidos/min mediante un macrocircuito de reentrada que viaja en el tabique interauricular hacia las paredes laterales inferiores. El nodo AV puede conducir sólo 1 de cada 3 latidos de manera que los ventrículos se despolarizan a 150 o 100 latidos/min. En la taquicardia nodal de reentrada existen vías lenta y rápida en la región del nodo AV y se puede formar un microcircuito de reentrada. Cuarta, en la reentrada auriculoventricular existe una conexión anormal entre la aurícula y el ventrículo de manera que puede formarse un macrocircuito de reentrada con el nodo AV como vía lenta y la conexión auriculoventricular anormal como la vía rápida. Finalmente, en la taquicardia auricular el foco anormal de la actividad auricular se debe a una reentrada, a una actividad desencadenada o a una automatidad anormal capaz de activar la aurícula en una modalidad regular.

que muchos pacientes con insuficiencia ventricular izquierda también presentan insuficiencia concomitante del ventrículo derecho, es posible que también se presenten signos de insuficiencia ventricular derecha (véase sección siguiente).

### Etiología

La insuficiencia cardíaca es un complejo fisiopatológico acompañado con disfunción del corazón y constituye un

### Cuadro 10-1. Causas de insuficiencia ventricular izquierda

#### Sobrecarga de volumen

- Válvulas insuficientes (mitral o aórtica)
- Estados de gasto cardíaco alto: anemia, hipertiroidismo

#### Sobrecarga de presión

- Hipertensión sistémica
- Obstrucción al flujo de salida: estenosis aórtica, hipertrofia septal asimétrica

#### Pérdida de músculo

- Infarto del miocardio por enfermedad de la arteria coronaria
- Enfermedad del tejido conjuntivo: lupus eritematoso sistémico

#### Pérdida de contractilidad

- Intoxicación: alcohol, cobalto, doxorubicina
- Infecciones: virales, bacterianas

#### Llenado restringido

- Estenosis mitral
- Enfermedades pericárdicas. Pericarditis constructiva y taponamiento pericárdico
- Enfermedades infiltrantes: amiloidosis

### Cuadro 10-2. Cambios fisiopatológicos asociados con la insuficiencia cardíaca

#### Cambios hemodinámicos

- Disminución del gasto cardíaco (disfunción sistólica)
- Disminución del llenado (disfunción diastólica)

#### Cambios neurohormonales

- Activación del sistema simpático
- Activación del sistema renina-angiotensina
- Liberación de vasopresina
- Liberación de citocinas

#### Cambios celulares

- Manejo ineficaz del  $Ca^{2+}$  intracelular
- Desensibilización adrenérgica
- Hipertrofia de miocitos
- Reexpresión de las proteínas de fenotipo fetal
- Muerte celular (apoptosis)
- Fibrosis

punto terminal de muchas enfermedades del sistema cardiovascular. Por tanto, existen muchas causas posibles de insuficiencia cardíaca (cuadro 10-1), y siempre debe buscarse la razón específica de la insuficiencia cardíaca en un paciente determinado. En general, la insuficiencia cardíaca puede deberse a: 1) colocación de cargas de trabajo inapropiadas sobre el corazón, como la sobrecarga de volumen o la sobrecarga de presión; 2) restricción del llenado cardíaco; 3) pérdida de miocitos; o 4) disminución de la contractilidad del miocito. Cualquiera de estas causas puede iniciar la secuencia de eventos que se describen más adelante.

## Fisiopatología

La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca es compleja y debe comprenderse a varios niveles. En forma tradicional, la investigación se ha dirigido a los cambios hemodinámicos de la insuficiencia cardíaca, considerando al corazón como un órgano aislado. No obstante, estudios recientes de insuficiencia cardíaca han hecho énfasis en la importancia de comprender los cambios al nivel celular y las interacciones neurohormonales entre el corazón y otros órganos del cuerpo (cuadro 10-2).

### A. Cambios hemodinámicos

Desde el punto de vista hemodinámico, la insuficiencia cardíaca puede originarse a partir del deterioro de las funciones sistólica o diastólica o, con mayor frecuencia, de una combinación de ambas. En la disfunción sistólica se desvía hacia abajo la interrelación presión-volumen de la curva de presión sistólica isovolumétrica (figura 10-16A). Esto disminuye el volumen por latido del corazón con una disminución concomitante en el gasto cardíaco. Con objeto de conservar el gasto cardíaco, el

corazón puede responder con tres mecanismos compensadores: primero, el incremento del retorno venoso hacia el corazón (precarga) puede dar origen al aumento en la contracción de las sarcómeras (ley de Frank-Starling). En la interrelación presión-volumen el corazón opera en  $a'$  en lugar de hacerlo en  $a$ , y se incrementa el volumen por latido, pero al costo de aumentar la presión al final de la diástole (figura 10-16D). Segundo, el incremento en la liberación de catecolaminas puede aumentar el gasto cardíaco al incrementar la frecuencia cardíaca y al desviar hacia la izquierda la curva isovolumétrica sistólica (figura 10-16C). Finalmente, el músculo cardíaco se puede hipertrofiar y aumentar el volumen ventricular, lo cual desvía hacia la derecha la curva diastólica (figura 10-16B). Si bien cada uno de estos mecanismos compensadores puede conservar el gasto cardíaco, tienen potencial limitado para lograrlo, y el corazón finalmente falla si se conserva la razón subyacente para la disfunción sistólica.

En la disfunción diastólica permanece sin cambio la posición de la curva isovolumétrica sistólica (se conserva la contractilidad de los miocitos). Sin embargo, la curva presión-volumen se desvía hacia la izquierda, con un incremento concomitante en la presión ventricular izquierda al final de la diástole y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (figura 10-17). La disfunción diastólica se puede presentar en cualquier enfermedad que disminuya la relajación, reduzca la recuperación elástica o incremente la rigidez del ventrículo. La hipertensión, la cual a menudo da origen a incrementos en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, puede generar disfunción diastólica al cambiar los tres parámetros. La falta de sangre suficiente a los miocitos (isquemia) también puede producir disfunción diastólica al disminuir la relajación. Con la isquemia intensa, como en el infarto de



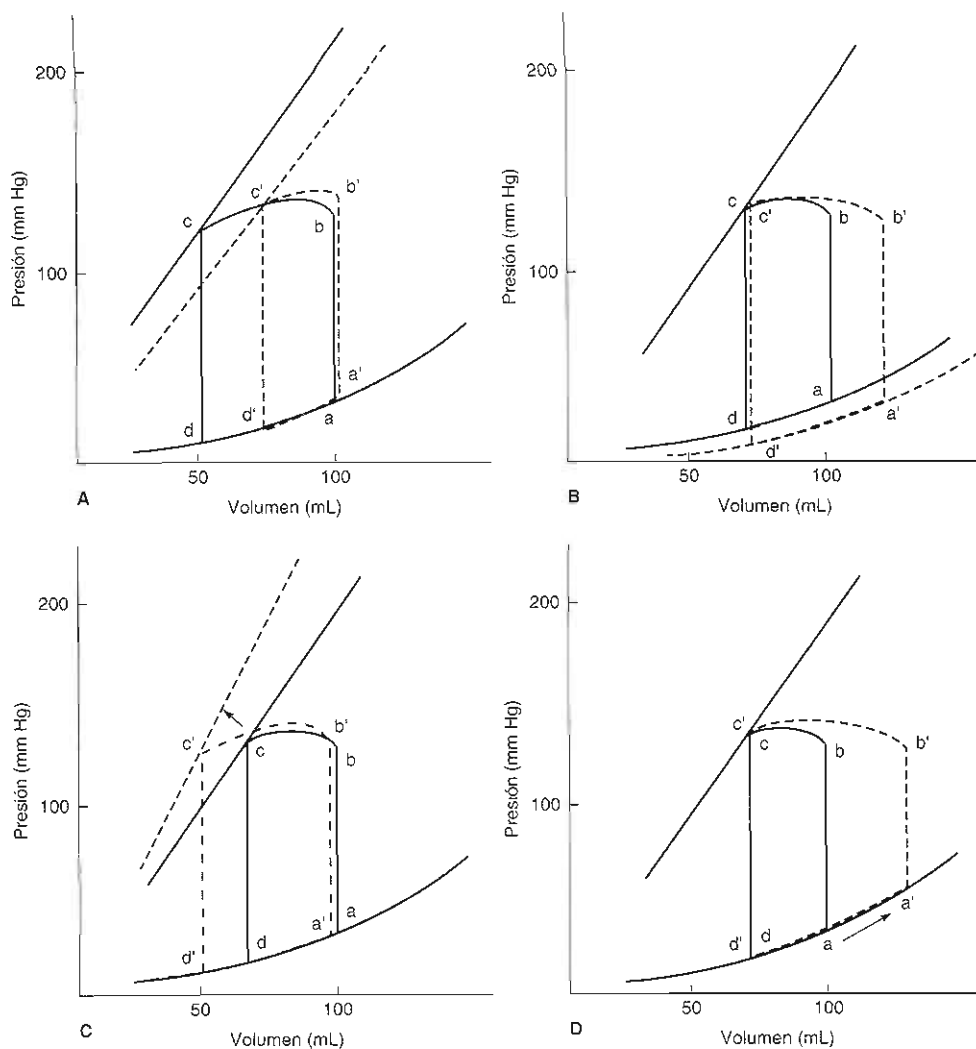


Figura 10-16. A: La disfunción sistólica se representa mediante la desviación en la curva presión-volumen isovolumétrica de la derecha (línea punteada), lo cual disminuye el volumen por latido. El ventrículo puede compensar mediante (B) la desviación hacia la derecha de la interrelación presión-volumen diastólica (línea punteada) por incrementos del volumen o la elasticidad del ventrículo izquierdo, (C) mediante incremento del estado contráctil (línea punteada) por activación de las catecolaminas circulantes, y (D) mediante incrementos del llenado o de la precarga (a hasta a').

miocardio, tiene lugar la lesión irreversible de los miocitos con reemplazo de las células contráctiles por fibrosis, lo cual da origen a la disfunción diastólica. En la mayoría de los pacientes la responsabilidad de los síntomas de la insuficiencia cardíaca corresponde a una combinación de disfunciones sistólica y diastólica.

### B. Cambios neurohumorales

Después de una lesión al corazón (cuadro 10-1) se observa incremento en la secreción de neurohormonas y citoquinas endógenas. Al inicio, el aumento en la actividad del sistema adrenérgico y en el sistema renina-angioten-

sina proporciona una respuesta compensadora que mantiene la perfusión de órganos vitales. Sin embargo, con el paso del tiempo estos cambios ocasionan deterioro progresivo de la función cardíaca.

En etapas tempranas del desarrollo de la insuficiencia cardíaca ocurre aumento en la actividad simpática. El aumento en las concentraciones plasmáticas de noradrenalina causa incremento en la contractilidad cardíaca y en la frecuencia cardíaca que al inicio ayudan a mantener el gasto cardíaco. Sin embargo, los aumentos continuos ocasionan aumento de la precarga (por vasoconstricción venosa) y poscarga (por vasoconstricción arterial), las

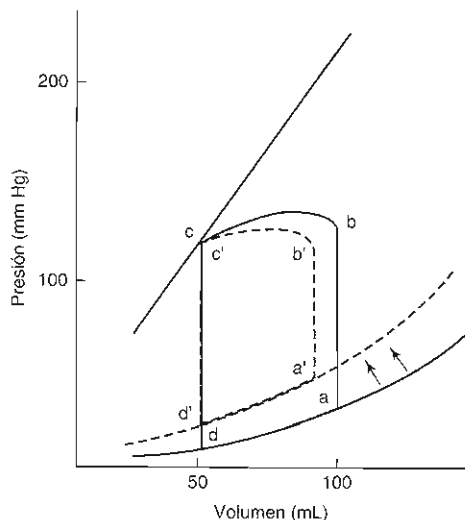


Figura 10-17. En la disfunción diastólica la interrelación presión-volumen diastólica se desvía hacia arriba y hacia la izquierda (línea punteada), lo cual da lugar a un incremento en la presión ventricular izquierda al final de la diástole  $a'$  y a la disminución del volumen por latido.

cuales pueden empeorar la insuficiencia cardíaca. Además, la hiperactividad simpática causa cambios celulares nocivos que se revisan en la siguiente sección.

La disminución en la presión arterial renal estimula la liberación de renina e incrementa la producción de angiotensina II. Tanto la angiotensina II como la activación simpática causan vasoconstricción de las arteriolas glomerulares eferentes, lo cual ayuda a mantener la velocidad de filtración glomerular, pese a la reducción del gasto cardíaco. La angiotensina II estimula la síntesis de aldosterona, lo cual conduce a resorción de sodio y excreción de potasio en los riñones. Sin embargo, se inicia un círculo vicioso conforme continúa la hiperactividad del sistema renina-angiotensina, lo que ocasiona vasoconstricción grave, aumento de la poscarga y reducción adicional en el gasto cardíaco y en la velocidad de filtración glomerular.

La insuficiencia cardíaca se asocia con aumento en la liberación de vasopresina en la neurohipófisis. La vasopresina es otro vasoconstrictor potente que también promueve la resorción de agua en los túbulos renales.

La insuficiencia cardíaca se asocia con liberación de citocinas y otros péptidos circulantes. Las citocinas son una familia heterogénea de proteínas que son secretadas por macrófagos, linfocitos, monocitos y células endoteliales en respuesta a la lesión. Las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) son los dos principales grupos de citocinas que pueden tener participación fisiopatológica importante en la insuficiencia cardíaca. La regulación ascendente de los genes que participan en la producción de TNF- $\alpha$  con el aumento acompañante en las concentraciones plasmáticas de esta citocina se ha encontrado en pacientes con insuficiencia

cardíaca. El TNF- $\alpha$  parece tener una función importante en el ciclo de hipertrofia y muerte celular (apoptosis) del miocito que se describe en la siguiente sección. Datos preliminares de estudios *in vitro* sugieren que IL-1 puede acelerar la hipertrofia del miocito. Otro péptido importante para mediar algunos de los efectos fisiopatológicos observados en la insuficiencia cardíaca es la endotelina, un vasoconstrictor potente que es liberado a partir de las células endoteliales. Los datos preliminares sugieren que la liberación excesiva de endotelina puede ser causante de la hipertensión de las arterias pulmonares que se observa en pacientes con insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo. La endotelina también se relaciona con crecimiento de los miocitos y depósitos de colágeno en la matriz intersticial.

### C. Cambios celulares

Los cambios fisiopatológicos a nivel celular son muy complejos e incluyen cambios en el manejo del  $Ca^{2+}$ , receptores adrenérgicos, aparato contráctil y estructura de los miocitos.

En la insuficiencia cardíaca, se disminuyen la liberación del  $Ca^{2+}$  en el aparato contráctil y la recaptura de dicho ión en el retículo sarcoplásmico. Algunos investigadores han reportado disminución en las concentraciones de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) para los canales especializados en la liberación del  $Ca^{2+}$ . De forma similar, los miocitos obtenidos de corazones con insuficiencia cardíaca tienen reducción en las concentraciones de mRNA de dos proteínas del retículo sarcoplásmico: fosfolambani y  $Ca^{2+}$ -ATPasa.

En el corazón humano se encuentran dos principales grupos de receptores adrenérgicos. Los receptores  $\alpha$  adrenérgicos son importantes para la inducción de hipertrofia miocárdica; las concentraciones de receptores  $\alpha$  se incrementan ligeramente en la insuficiencia cardíaca. Esta se asocia con desensibilización significativa de los receptores  $\beta$  adrenérgicos por activación simpática crónica. Este efecto es mediado por la regulación descendente de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, desacoplamiento de la vía de transducción de señales torrente abajo y la regulación ascendente de las proteínas G inhibitorias. Todos estos cambios conducen a reducción adicional en la contractilidad de los miocitos.

Los miocitos cardíacos no pueden proliferar una vez que han madurado a su forma adulta. No obstante, hay un recambio constante de las proteínas contráctiles que constituyen la sarcómera. En respuesta a la tensión hemodinámica relacionada con la insuficiencia cardíaca, la angiotensina II, TNF- $\alpha$ , noradrenalina y otras moléculas inducen la síntesis de proteínas a través de mediadores intranucleares de actividad genética como *c-fos*, *c-jun* y *c-myc*. Esto causa hipertrofia de los miocitos con aumento en la cantidad de sarcómeras y reexpresión de las formas fetal y neonatal de miosina y troponina. La reexpresión de estas proteínas contráctiles fetales causa desarrollo de miocitos grandes que no se contraen en forma normal y que tienen disminución en la actividad de ATPasa.

El corazón aumenta de tamaño en respuesta a la carga hemodinámica continua. Los cambios en el tamaño

ño y forma miocárdicos relacionados con insuficiencia cardiaca se conocen en conjunto como remodelación del ventrículo izquierdo. Varios cambios tisulares parecen mediar este proceso. En primer lugar, la insuficiencia cardiaca se relaciona con pérdida de miocitos a través de un proceso denominado apoptosis (muerte celular programada). A diferencia del proceso de necrosis, al inicio las células apoptóticas muestran disminución del volumen celular sin rotura de la membrana celular. Sin embargo, conforme continúa el proceso apoptótico el miocito finalmente muere y permanecen "huecos" en el miocardio. La pérdida de miocitos aumenta la carga sobre los miocitos restantes. El proceso de apoptosis se acelera a través de señales proliferativas que estimulan la hipertrofia de los miocitos, como TNF- $\alpha$ . Mientras que la apoptosis es un proceso normal, esencial en órganos constituidos de células proliferantes, en el corazón la apoptosis inicia un círculo vicioso por el cual la muerte celular causa aumento en la carga, lo que conduce a hipertrofia y aceleración adicional de la apoptosis.

Un segundo cambio tisular observado en la insuficiencia cardiaca es un aumento en la cantidad de tejido fibroso en los espacios intersticiales del corazón. El depósito de colágena se debe a activación de los fibroblastos y muerte de los miocitos. La liberación de endotelinas conduce a depósito de colágena intersticial. El aumento en el tejido conjuntivo aumenta la rigidez de las cámaras cardiacas y desplaza la curva de presión-volumen diastólicas hacia la izquierda.

Finalmente, la insuficiencia cardiaca se asocia con dilatación gradual del ventrículo. El "desplome" de los miocitos como resultado de la activación de las colagenasas que interrumpen la red de colágeno puede ser responsable de este proceso.

## Manifestaciones clínicas

### A. Síntomas

1. Respiración entrecortada, ortopnea, disnea paroxística nocturna: si bien no están claros muchos detalles de los mecanismos fisiológicos de la sensación de falta de respiración, el evento de inicio probablemente consista en un incremento de las presiones capilares pulmonares, como consecuencia del aumento en las presiones ventricular y auricular izquierdas. El incremento en la presión capilar pulmonar respecto a la presión oncótica del plasma produce el movimiento del líquido hacia los espacios intersticiales del pulmón (edema pulmonar), el cual se puede observar en la radiografía torácica (figura 10-18). Es probable que el edema intersticial estimule los receptores J yuxtacapilares y esto, a su vez, produzca una respiración rápida y superficial refleja. La sustitución del aire en los pulmones por sangre o líquido intersticial puede producir una disminución de la capacidad vital, restricción fisiológica y atrapamiento del aire debido al cierre de las vías respiratorias pequeñas. El trabajo de la respiración se incrementa en la medida que el paciente trata de distender los pulmones rígidos, y esto puede causar la fatiga de los músculos respiratorios y la sensación de



Figura 10-18. Radiografía anteroposterior en un varón con edema pulmonar agudo debido a insuficiencia ventricular izquierda. Obsérvense la densidad en forma de alas de murciélago, el crecimiento cardiaco, el aumento de tamaño de los vasos del lóbulo superior y la congestión venosa pulmonar. (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1993 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

disnea. Las modificaciones en las distribuciones de la ventilación y de la perfusión causan una disparidad ventilación/perfusión  $\dot{V}/\dot{Q}$  relativa, con el aumento consecuente del gradiente del  $O_2$  alveolar-arterial, hipoxemia y aumento del espacio muerto. El edema de las paredes bronquiales puede dar origen a la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas y producir sibilancias ("asma cardiaco"). El acortamiento de la respiración se presenta en decúbito (ortopnea) debido a la disminución de la reserva sanguínea en las extremidades y en el abdomen; y, ya que el paciente trabaja en la porción más inclinada de la curva presión-volumen diastólica, cualquier incremento en el retorno venoso da lugar a notables aumentos en las presiones ventriculares. Los pacientes por lo general aprenden a disminuir la ortopnea al dormir con la mitad superior del cuerpo sostenida por dos o más almohadas. Es probable que el inicio súbito de insuficiencia respiratoria intensa durante la noche, disnea paroxística nocturna, se deba a la disminución del apoyo adrenérgico de la función ventricular que tiene lugar con el sueño, al incremento del retorno venoso descrito antes, y a la depresión nocturna normal del centro respiratorio.

2. Fatiga, confusión: la fatiga probablemente se origina debido a la incapacidad del corazón para suministrar cantidades de sangre apropiadas a los músculos esqueléticos. La confusión puede originarse en la insuficiencia cardiaca avanzada debido a la subperfusión del encéfalo.
3. Nicturia: la insuficiencia cardiaca puede dar lugar a la disminución en la perfusión renal durante el día cuando el paciente está de pie, con la normalización de ésta sólo en la noche cuando el paciente está en decúbito y la subsiguiente diuresis.
4. Dolor torácico: cuando la causa de la insuficiencia está en la enfermedad de la arteria coronaria, los pa-

cientes pueden presentar dolor torácico secundario a la isquemia (angina de pecho, *angor pectoris*). Además, la insuficiencia cardíaca aguda puede producir dolor torácico, incluso en ausencia de isquemia, por mecanismo desconocido.

### B. Examen físico

1. Estertores, derrame pleural: el incremento del líquido en los espacios alveolares mediante los mecanismos descritos antes puede escucharse como estertores. Los incrementos en las presiones capilares también pueden producir la acumulación de líquido en los espacios pleurales.
2. Desplazamiento y prolongación del impulso apical (choque de la punta): en la mayoría de las personas la contracción del corazón se puede apreciar mediante la palpación cuidadosa de la pared torácica (impulso apical). El impulso apical normal se siente en la línea medioclavicular en el cuarto o quinto espacios intercostales, y se palpa sólo durante la primera parte de la sístole. El impulso está prolongado cuando puede sentirse durante la última parte de la sístole. Los impulsos prolongados sugieren la presencia de incrementos en el volumen o en la masa ventriculares izquierdas. Además, el impulso apical se desplaza de manera lateral con el incremento del volumen ventricular izquierdo resultante de un mecanismo compensador de la insuficiencia cardíaca.
3. Tercer ruido cardíaco ( $S_3$ ): el tercer ruido cardíaco consiste en un sonido de tono bajo que se escucha durante el llenado rápido del ventrículo en la diástole temprana (figura 10-19A). Se desconoce el mecanismo exacto de la génesis de este tercer ruido cardíaco, pero el ruido parece generarse por la desaceleración súbita de la sangre conforme se alcanzan los límites

elásticos de la cámara ventricular o del impacto efectivo de la pared ventricular contra la pared torácica. Aunque un tercer ruido cardíaco es normal en los niños y en los adultos jóvenes, rara vez se escucha en adultos jóvenes después de los 40 años de edad. En estas personas la presencia de un tercer ruido cardíaco casi siempre es patognomónica de insuficiencia ventricular. Es probable que la responsabilidad de un tercer ruido cardíaco esté en los incrementos en los volúmenes y las presiones al final de la sístole característicos del corazón insuficiente. Cuando surge debido a insuficiencia ventricular izquierda, el tercer ruido cardíaco suele oírse mejor en el ápex. Este ruido se puede presentar en pacientes con disfunción diastólica o sistólica.

4. Cuarto ruido cardíaco ( $S_4$ ): normalmente no se escuchan los sonidos originados en la contracción auricular. Sin embargo, con el incremento de la rigidez ventricular en ocasiones al final de la diástole es posible escuchar un ruido de tono bajo que se presenta concomitante con la contracción auricular (figura 10-19B). Igual que el tercer ruido cardíaco, se desconoce el mecanismo exacto de la génesis del cuarto ruido cardíaco. Sin embargo, es probable que se origine en la desaceleración súbita de la sangre en un ventrículo no distendido, o del impacto súbito de un ventrículo rígido contra la pared torácica. Se escucha mejor de manera lateral sobre el ápex en el punto de impulso máximo, en particular con el paciente vuelto parcialmente sobre el lado izquierdo (posición en decúbito lateral izquierdo). El cuarto ruido cardíaco se escucha con frecuencia en cualquier paciente con insuficiencia cardíaca como consecuencia de la disfunción diastólica.
5. Palidez, frío y piel húmeda: los pacientes con insuficiencia cardíaca severa a menudo presentan vasocon-

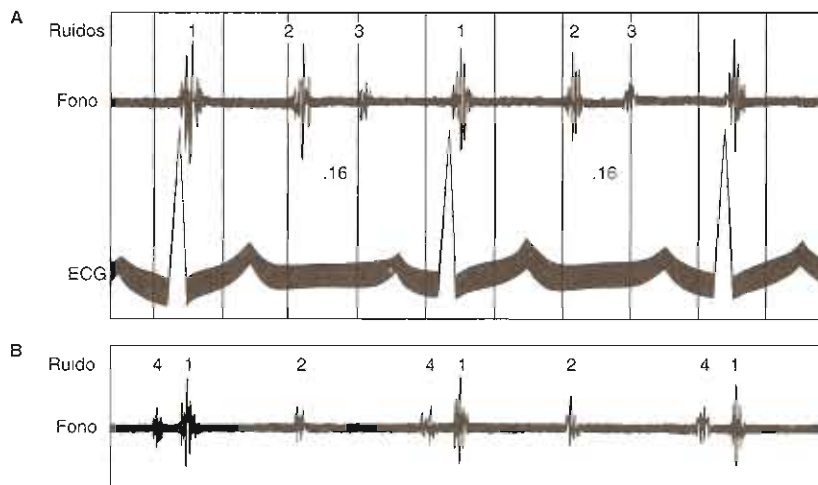


Figura 10-19. A: Fonocardiograma que demuestra el tercer ruido cardíaco normal ( $S_3$ ). Este ruido sigue al segundo ( $S_2$ ) por 0.16 seg. (Cortesía de Roche Laboratories Division of Hoffman-La Roche, Inc.) B: Fonocardiograma que demuestra un cuarto ruido cardíaco ( $S_4$ ) y la vinculación de éste con el primer ruido cardíaco ( $S_1$ ).

tricción periférica, la cual conserva el flujo sanguíneo hacia los órganos centrales y la cabeza. En algunos casos la piel aparece oscura debido a la disminución del contenido de oxígeno en la sangre venosa como consecuencia del incremento en la extracción de oxígeno por los tejidos periféricos que reciben un flujo sanguíneo escaso. La humedad se presenta porque el calor corporal no se puede disipar mediante el lecho vascular contraído de la piel.

## 2. INSUFICIENCIA VENTRICULAR DERECHA

### Presentación clínica

Los síntomas de la insuficiencia ventricular derecha incluyen el acortamiento de la respiración, el edema de extremidades inferiores y el dolor abdominal.

Los hallazgos en el examen físico son similares a los correspondientes a la insuficiencia ventricular izquierda, pero en posiciones diferentes, debido al que el ventrículo derecho está anatómicamente anterior y a la derecha del ventrículo izquierdo (figura 10-1). Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha pueden presentar un tercer ruido cardíaco que se escucha mejor en el borde esternal, o un levantamiento sistólico prolongado del estómago. La inspección del cuello pone de manifiesto el aumento de las presiones venosas yugulares. Ya que la causa más frecuente de insuficiencia ventricular derecha corresponde a la insuficiencia ventricular izquierda, a menudo también están presentes los signos de ésta.

### Etiología

La insuficiencia ventricular derecha puede deberse a varias causas. Tal como ya se mencionó, la insuficiencia ventricular izquierda puede causar insuficiencia ventricular derecha debido al incremento de la precarga colocado sobre el ventrículo derecho. El aumento de la precarga también puede presentarse por anomalías de las arterias o los capilares pulmonares. Por ejemplo, el incremento del flujo proveniente de una derivación congénita puede producir constricción compensatoria de la arteria pulmonar, aumento de la poscarga del ventrículo derecho y al final, insuficiencia ventricular derecha. La insuficiencia ventricular derecha puede presentarse como secuela de la enfermedad pulmonar (*cor pulmonale*) debido a la destrucción del lecho capilar pulmonar o a la vasoconstricción de las arteriolas pulmonares inducida por la hipoxia. La insuficiencia ventricular derecha también puede deberse a la isquemia ventricular derecha, por lo general en el caso de infarto del miocardio de la pared anterior (cuadro 10-3).

### Fisiopatología

La fisiopatología de la insuficiencia ventricular derecha es similar a la descrita para el ventrículo izquierdo. Pueden presentarse anomalías sistólicas y diastólicas

### Cuadro 10-3. Causas de insuficiencia ventricular derecha

#### Insuficiencia izquierda

#### Obstrucciones precapilares

Congénitas (derivaciones, obstrucción)

Hipertensión pulmonar idiopática

#### Insuficiencia ventricular derecha primaria

Infarto del ventrículo derecho

#### Cor pulmonale

Vasoconstricción inducida por hipoxia

Embolia pulmonar

Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas

del ventrículo derecho, y por lo general debidas a las cargas inapropiadas colocadas sobre el ventrículo, o a la pérdida primaria de la contractilidad del miocito.

Los pacientes con insuficiencia ventricular derecha aislada (hipertensión pulmonar, *cor pulmonale*) pueden tener una razón mecánica para la insuficiencia ventricular izquierda. El tabique interventricular por lo general está combado hacia el ventrículo derecho de pared más delgada y menor presión. Con el incremento de la presión ventricular derecha respecto a la izquierda, el tabique interventricular se puede combar hacia la izquierda y evitar el llenado eficiente del ventrículo izquierdo, lo cual puede dar origen a congestión pulmonar. Rara vez el abombamiento puede ser tan intenso que se obstruya parcialmente el flujo de salida del ventrículo izquierdo. Este fenómeno se denomina "efecto de Bernheim invertido".

### Manifestaciones clínicas

#### A. Disnea

En presencia de insuficiencia ventricular izquierda el paciente puede tener disnea debido al edema pulmonar, como se comenta antes. En los pacientes con insuficiencia del lado derecho debida a enfermedad pulmonar, la respiración acortada puede constituir una manifestación de la enfermedad subyacente (p. ej., embolia pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). En algunos pacientes con insuficiencia ventricular derecha la congestión de las venas hepáticas con formación de ascitis puede incidir sobre la función diafragmática normal y contribuir a la sensación de disnea. Además, la disminución del gasto cardíaco derecho por sí sola puede producir acidosis, hipoxia y disnea. Cuando la insuficiencia derecha se debe a un defecto izquierdo como la estenosis mitral, el inicio de la insuficiencia cardíaca derecha algunas veces puede aminorar los síntomas del edema pulmonar como consecuencia de la disminución en la carga colocada sobre el ventrículo izquierdo.

#### B. Aumento de la presión venosa yugular

Durante el examen del cuello se puede observar la posición de los pulsos venosos en la vena yugular interna (figura 10-20A). La distancia arriba del corazón a la cual

se observen los pulsos venosos es una estimación de la presión auricular derecha, o presión venosa central. Ya que no es posible determinar de manera precisa la posición de la aurícula derecha, la altura del pulso venoso yugular se mide respecto al ángulo de Louis sobre el esternón. En seguida se puede obtener la presión auricular derecha aproximada al sumar 5 cm a la altura de la columna venosa (ya que la aurícula está aproximadamente 5 cm por abajo del ángulo). Por lo general los pulsos venosos yugulares se observan a menos de 7 cm por arriba de la aurícula derecha. El aumento de la presión auricular se presenta siempre que esta distancia es mayor de 10 cm. El aumento de las presiones auriculares indica que la precarga del ventrículo es adecuada, pero está disminuida la función ventricular y el líquido se acumula en el sistema venoso. Otras causas de aumento en las presiones yugulares, además de la insuficiencia cardíaca, incluyen el taponamiento pericárdico, la pericarditis constrictora y la embolia pulmonar masiva.

Además de la posición relativa, se pueden valorar las formas individuales de las ondas del pulso venoso yugular. Es posible reconocer tres ondas positivas (*a*, *c* y *v*) y dos ondas negativas (*x* y *y*) (figura 10-20B). La onda *a*

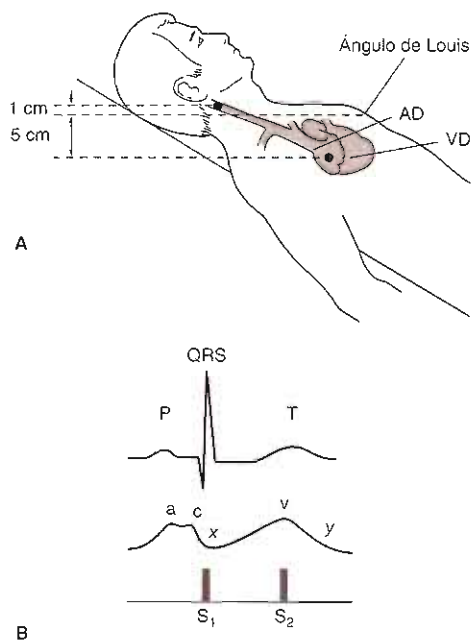


Figura 10-20. A: Examen del pulso venoso yugular y la estimación de la presión venosa (AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho). B: Formas de onda de la presión venosa yugular respecto al electrocardiograma (onda P, complejo QRS y onda T) y los ruidos cardíacos primero y segundo ( $S_1$  y  $S_2$ ). La base de la *x* descendente tiene lugar coincidente con el primer ruido cardíaco ( $S_1$ ). La onda *v* tiene lugar justo después de sentir el impulso apical al mismo tiempo que se escucha el segundo ruido cardíaco ( $S_2$ ). Véase el texto para una explicación adicional de las formas de onda venosas yugulares.

es causada por transmisión de la presión auricular derecha por la contracción auricular. La onda *c* por lo general no está presente en el examen al lado de la cama; se estima que se origina en el abultamiento de la válvula tricúspide durante la contracción isovolumétrica del ventrículo derecho. Se estima que el descenso *x* se debe a la relajación auricular y al desplazamiento hacia abajo del anillo tricúspideo durante la sístole. La onda *v* se origina en el llenado continuo de la aurícula derecha durante la parte tardía de la sístole. Una vez que la válvula tricúspide se abre, la sangre fluye al ventrículo derecho y comienza el descenso *y*, la evaluación de las formas de onda individuales se hace en particular importante en la sospecha de enfermedad pericárdica.

### C. Anasarca, ascitis, edema pedio, reflujo hepatoyugular, dolor abdominal

El aumento de la presión derecha da lugar a la acumulación de líquido en la circulación venosa sistémica. La congestión venosa se puede manifestar por edema generalizado (anasarca), ascitis (coleción de líquido en el espacio peritoneal), y edema pendiente (tumefacción de los pies y las piernas). La presión sobre el hígado durante aproximadamente 5 seg puede dar lugar al desplazamiento de la sangre hacia la vena cava; cuando el ventrículo derecho no puede acomodar este volumen adicional se puede observar un incremento en la presión venosa yugular ("reflujo hepatoyugular"). La expansión del hígado por el líquido acumulado puede producir distensión de la cápsula hepática con el dolor abdominal concomitante en el cuadrante superior derecho.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca ventricular izquierda? ¿Y de la insuficiencia ventricular derecha?
- ¿En qué estriban las cuatro categorías generales que explican casi todas las causas de insuficiencia cardíaca congestiva?
- Explicar las diferencias entre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca congestiva debida a disfunción sistólica respecto a la disfunción diastólica.
- ¿En qué consisten las manifestaciones clínicas y las complicaciones principales de la insuficiencia cardíaca izquierda respecto a la insuficiencia cardíaca derecha?

### CARDIOPATÍA VALVULAR

Las válvulas cardíacas disfuncionales se pueden clasificar como estrechas (estenosis) o como insuficientes (regurgitación). En tanto que las válvulas tricúspide y pulmonar se pueden hacer disfuncionales en los pacientes con endocarditis, lesiones congénitas o síndrome carc-

de, las anomalías valvulares derechas primarias son relativamente infrecuentes y no se habrán de comentar. En esta sección se comentan los mecanismos fisiopatológicos de las válvulas aórtica y mitral estenosadas y regurgitantes.

En la figura 10-21 se presenta una clasificación general de los soplos cardíacos. Cualquier proceso patológico que cree un flujo turbulento en corazón o en los grandes vasos puede producir un soplo. Por ejemplo, el defecto del tabique ventricular se acompaña con un soplo sistólico debido a la conexión interventricular normal y a la diferencia de presión entre los ventrículos izquierdo y derecho; el conducto arterioso permeable se acompaña con un soplo continuo debido a la conexión persistente entre la arteria pulmonar y la aorta. Sin embargo, las lesiones valvulares son las causas principales de los soplos cardíacos. Por tanto, la comprensión de los soplos cardíacos permite asomarse a los procesos patológicos subyacentes de las lesiones valvulares específicas.

Los soplos cardíacos pueden ser sistólicos o diastólicos. Durante la sístole la válvula aórtica se abre al tiempo que el ventrículo izquierdo se contrae y la válvula mitral se cierra. El flujo turbulento se puede presentar debido a una válvula mitral incompetente que da lugar a la regurgitación de la sangre de regreso a la aurícula, o por una válvula aórtica estenosada. En la diástole la situación se invierte, con el llenado del ventrículo izquierdo a través de una válvula mitral abierta al tiempo que la válvula aórtica está cerrada. El flujo turbulento se presenta con el estrechamiento de la válvula mitral o con la incompetencia de la válvula aórtica. La estenosis de las válvulas por lo general se desarrolla lentamente en el tiempo; las lesiones que producen regurgitación valvular pueden ser crónicas o agudas.

## 1. ESTENOSIS AÓRTICA

### Presentación clínica

En todas las causas de estenosis aórtica por lo general existe un largo periodo de latencia con aumento lento de la obstrucción antes de la aparición de los síntomas. En orden descendente de frecuencia, los tres síntomas característicos de la estenosis aórtica son el dolor torácico (angina de pecho), el síncope y la insuficiencia cardíaca congestiva (véase antes). Una vez que los síntomas se presentan, el pronóstico es malo si la obstrucción no se trata, con esperanzas de vida de 2, 3 y 5 años para la angina de pecho, el síncope y la insuficiencia cardíaca congestiva, respectivamente.

En el examen clínico la palpación del latido carotídeo pone de manifiesto un pulso disminuido (*parvus*) y tardío (*tardus*) respecto al impulso apical. La palpación del tórax pone de manifiesto un impulso apical desplazado lateralmente y prolongado. A la auscultación se escucha un soplo mediodiastólico más fuerte en la base del corazón, y a menudo con irradiación hacia la escotadura esternal y el cuello. Según la causa de la estenosis aórtica es posible escuchar un ruido de expulsión aórtica vivo

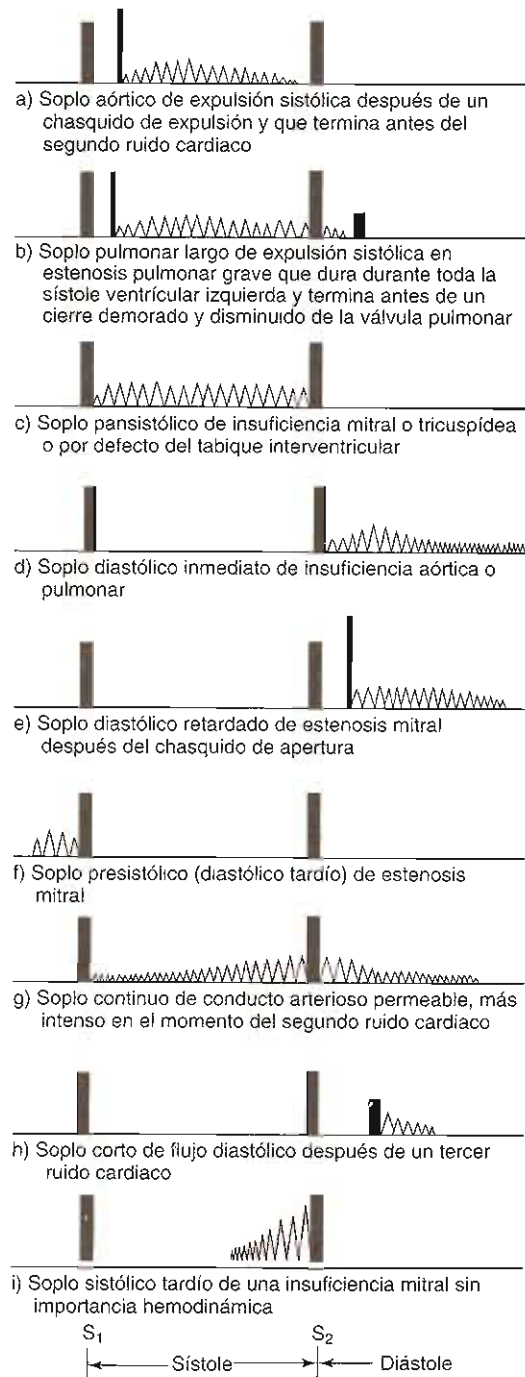


Figura 10-21. Cronografía de los principales soplos cardíacos. (Modificada y reproducida con autorización de Wood P: *Diseases of the Heart and Circulation*, 3rd ed. Lippincott, 1968.)

Cuadro 10-4. Causas de estenosis aórtica

Tipo	Patología	Presentación clínica
Congénitas	La válvula puede ser unicuspíde, bicúspide o tricúspide, con fusión parcial de valvas. El flujo anormal tal vez conduzca a fibrosis y calcificación de las valvas	El paciente suele desarrollar síntomas antes de los 30 años de edad
Reumáticas	La inflamación tisular resulta en adherencias y fusión de las comisuras. Puede producirse fibrosis y calcificación de los extremos de las valvas debido al flujo turbulento continuo	El paciente por lo general desarrolla síntomas entre los 30 y 70 años de edad. Con frecuencia la válvula también es insuficiente. Es frecuente la enfermedad concomitante de la válvula mitral
Degenerativas	Las valvas se vuelven inflexibles debido al depósito de calcio en las bases. Las puntas de las valvas permanecen relativamente normales	La causa más probable de estenosis aórtica en pacientes mayores de 70 años de edad. Con particular frecuencia en pacientes con diabetes o hipercolesterolemia

y de tono alto justo después del primer ruido cardíaco. Finalmente, con frecuencia se presenta un cuarto ruido cardíaco (S<sub>4</sub>).

### Etiología

En el cuadro 10-4 se listan las diversas causas de la estenosis aórtica.

### Fisiopatología

La superficie de la válvula aórtica normal es de aproximadamente 3.5 a 4 cm<sup>2</sup>. La estenosis aórtica grave por lo general se presenta con una superficie menor de 0.8 cm<sup>2</sup>. En este punto el gradiente sistólico entre el ventrículo izquierdo y la aorta puede exceder los 150 mm Hg, y la mayoría de los pacientes está sintomática (figura 10-22A). La obstrucción fija del flujo de salida coloca una gran poscarga sobre el ventrículo. Los mecanismos compensadores del corazón se pueden comprender mejor al examinar la ley de Laplace para una esfera, en la cual la tensión de la pared (T) es proporcional al producto de la presión transmural (P) y el radio de la cavidad (r) e inversamente proporcional al grosor de la pared (w):

$$T \propto P \times \frac{r}{w}$$

En respuesta a la sobrecarga de presión (aumento de P), se incrementa notablemente el grosor de la pared ventricular izquierda, al tiempo que el radio de la cavidad permanece relativamente sin cambio, debido a una replicación paralela de las sarcómeras. Estos cambios compensadores, denominados "hipertrofia concéntrica", disminuyen el incremento en la tensión de la pared observado en la estenosis aórtica (véase Regurgitación aórtica). El análisis de las asas presión-volumen pone de manifiesto un incremento significativo de la presión al final de la diástole originado con objeto de conservar el volumen por latido y como consecuencia de la disminución en la distensibilidad cardíaca (figura 10-22C). El ventrículo engrosado da origen a una onda *a* notable en los trazos de la presión auricular izquierda en la medida que el ventrículo se hace más dependiente de la contracción auricular para llenarse.

### Manifestaciones clínicas

#### A. Síntomas

1. Angina de pecho: la angina se puede presentar como consecuencia de varios mecanismos: primero, aproximadamente 50% de los pacientes con estenosis aórtica presenta una importante enfermedad de la arteria coronaria concomitante. Incluso en ausencia de ésta, la combinación del incremento en las demandas de oxígeno debido a la hipertrofia ventricular y a la disminución en el suministro por la compresión excesiva de los vasos, puede dar lugar a la isquemia relativa de los miocitos. Finalmente, se ha informado la obstrucción de la arteria coronaria por una embolia de calcio originada en la válvula aórtica estenósica calcificada, bien esto es una causa infrecuente de angina.
2. Síncope: el síncope en la estenosis aórtica por lo general se debe a la disminución de la perfusión encefálica como consecuencia de la obstrucción fija, pero también se puede presentar debido a arritmias auriculares transitorias con pérdida de la contribución auricular al llenado ventricular. Además, las arritmias originadas en el tejido ventricular son más comunes en los pacientes con estenosis aórtica y pueden producir síncope.
3. Insuficiencia cardíaca congestiva: (véase antes Insuficiencia cardíaca) el incremento progresivo ventricular izquierdo al final de la diástole puede producir un aumento de la presión pulmonar venosa y edema pulmonar.

#### B. Examen físico

El latido carotídeo disminuye y se retarda debido a la obstrucción fija del flujo. La hipertrofia ventricular produce el desplazamiento lateral y la prolongación del impulso apical. La mayor dependencia de la contracción auricular tiene la responsabilidad del S<sub>4</sub> abultado. El flujo a través del orificio constreñido da origen a un soplo mediosistólico. El soplo por lo general se escucha mejor en la base del corazón, pero a menudo irradia hacia el cuello y el ápex. El soplo por lo general crece y decrece y, a diferencia de la regurgitación mitral, el primero y segundo ruidos cardíacos por lo general se escuchan con facilidad. Conforme empeora el estrechamiento de la válvula aórtica el soplo alcanza su máximo en la sístole tardía. En presencia de calcificación valvular el soplo



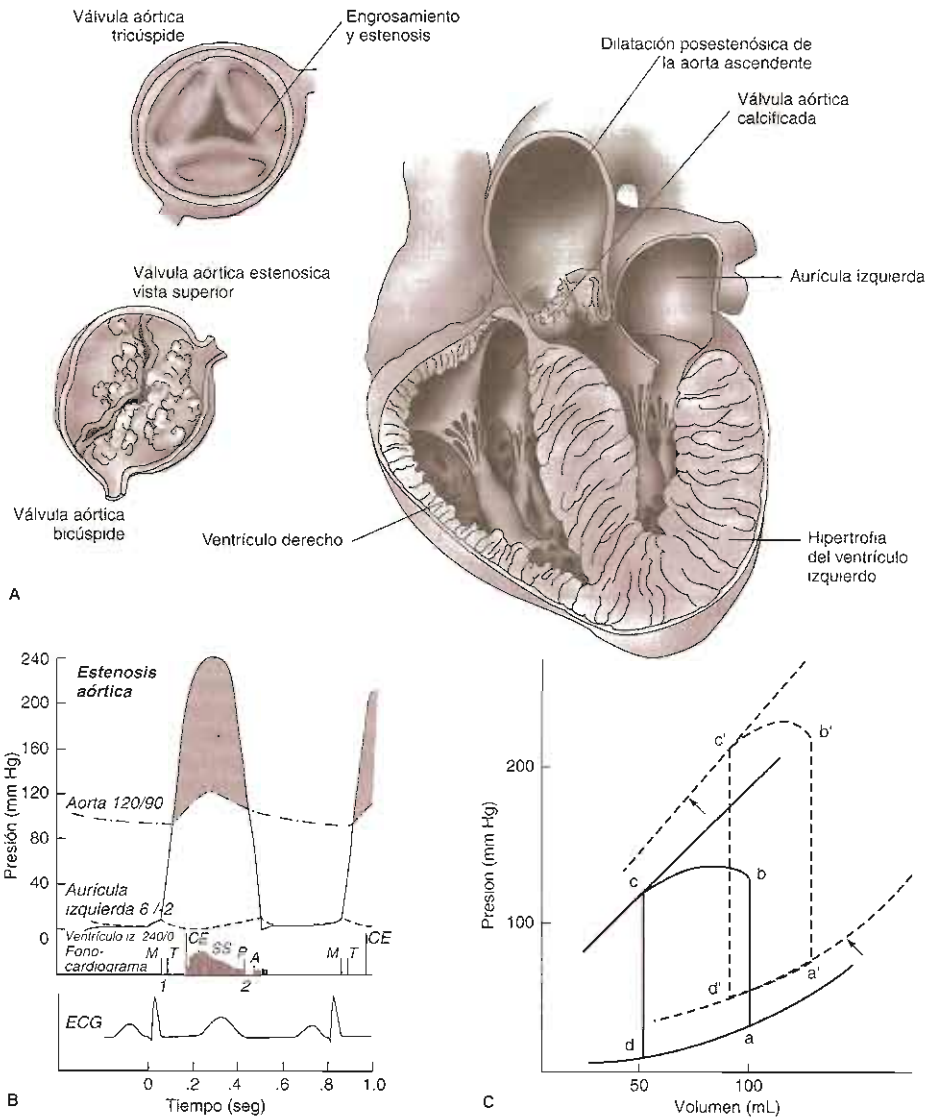


Figura 10-22. Estenosis aórtica. A: Dibujo del corazón izquierdo en vista anterior oblicua izquierda para mostrar las características anatómicas de la estenosis aórtica. Obsérvese el crecimiento de las estructuras: ventrículo izquierdo (engrosado); dilatación posestenótica de la aorta. B: Dibujo para mostrar las características auscultatorias y hemodinámicas de la estenosis aórtica predominante. Las características cardinales incluyen la hipertrofia ventricular izquierda y el soplo sistólico de expulsión. (CE, chasquido de expulsión; SS, soplo sistólico; P, válvula pulmonar; A, válvula aórtica.) (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) C: Asa de presión-volumen en la estenosis aórtica. El ventrículo izquierdo se engruesa y tiene menos distensibilidad, lo cual fuerza hacia arriba y a la derecha la curva presión-volumen y genera aumento de la presión ventricular izquierda al final de la diástole (a'). Ya que el ventrículo izquierdo debe bombear contra un gradiente fijo (aumento de la poscarga), b aumenta hasta b'. Finalmente, la hipertrofia del ventrículo incrementa la fuerza inotrópica y esto desvía hacia la izquierda la curva de presión isovolumétrica.

...de a una calidad áspera. El ruido de expulsión aórtica debido al rechazo súbito de las valvas de la válvula... conforme se abren, se escucha sólo cuando dichas valvas... conservan bastante movilidad, como en la malformación... valvular congénita.

En tanto que la obstrucción al flujo sanguíneo proveniente del ventrículo izquierdo por lo general se debe a la enfermedad valvular, la obstrucción también puede ocurrir por arriba o por debajo de la válvula y se puede presentar de manera algo similar a la estenosis aórtica.

Algunas veces se presenta desde el nacimiento una hoja membranosa que obstruye parcialmente el flujo en la aorta, justo por arriba de la válvula. En este caso el soplo cardíaco por lo general se escucha mejor en el primer espacio intercostal sobre el borde derecho del esternón. La estenosis subvalvular se puede presentar en algunos pacientes que desarrollan hipertrofia cardíaca severa (figura 10-23). Esta entidad clínica bien reconocida, miocardiopatía hipertrófica, también se puede manifestar por un soplo sistólico creciente-decreciente percibido durante el examen físico. Sin embargo, en la miocardiopatía hipertrófica la obstrucción del flujo de salida tiene carácter dinámico, con mayor obstrucción cuando disminuye la precarga por una disminución del volumen intraventricular. Por esta razón la colocación de pie del paciente o la realización en él de la maniobra de Valsalva (expiración forzada contra una glotis cerrada), las cuales disminuyen el retorno venoso, producen el incremento del soplo. Ambas maniobras disminuyen el soplo debido a la estenosis valvular, ya que a través de la válvula aórtica estenótica fluye menos volumen sanguíneo en términos absolutos.

## 2. REGURGITACIÓN AÓRTICA

### Presentación clínica

La regurgitación aórtica puede ser crónica o aguda. En la primera se presenta un periodo de latencia largo durante el cual el paciente permanece asintomático en la medida que el corazón responde a la carga de volumen. Los síntomas de insuficiencia izquierda se manifiestan una vez que fallan los mecanismos compensadores. En la re-

gurgitación aórtica aguda no hay mecanismos compensadores y el acortamiento de la respiración, edema pulmonar e hipotensión, a menudo con colapso cardiovascular, se presentan súbitamente.

El examen físico del paciente con regurgitación aórtica crónica pone de manifiesto pulsos hiperdinámicos (de golpe). El impulso apical es hiperdinámico y está desplazado lateralmente. A la auscultación se pueden escuchar tres soplos: un soplo diastólico temprano de tono alto, un retumbo diastólico denominado soplo de Austin Flint, y un soplo sistólico. A menudo se presenta un tercer ruido cardíaco. Sin embargo, en la regurgitación aórtica aguda a menudo están ausentes los signos periféricos y en muchos casos el impulso ventricular izquierdo es normal. A la auscultación el soplo diastólico es mucho más apagado, y el soplo de Austin Flint, en caso de estar presente, es corto. El primer ruido cardíaco suele estar apagado y algunas veces ausente.

### Etiología

Las regurgitaciones aórticas aguda y crónica se pueden deber a anomalías vasculares o de la raíz aórtica (cuadro 10-5).

### Fisiopatología

La regurgitación aórtica coloca una carga de volumen sobre el ventrículo izquierdo, ya que durante la diástole la sangre ingresa al ventrículo procedente de la aurícula izquierda y de la aorta. Con el desarrollo lento de la regurgitación la respuesta del corazón al incremento de la presión diastólica consiste en la elongación de las fibras y la replicación seriada de las sarcómeras, lo cual da lugar

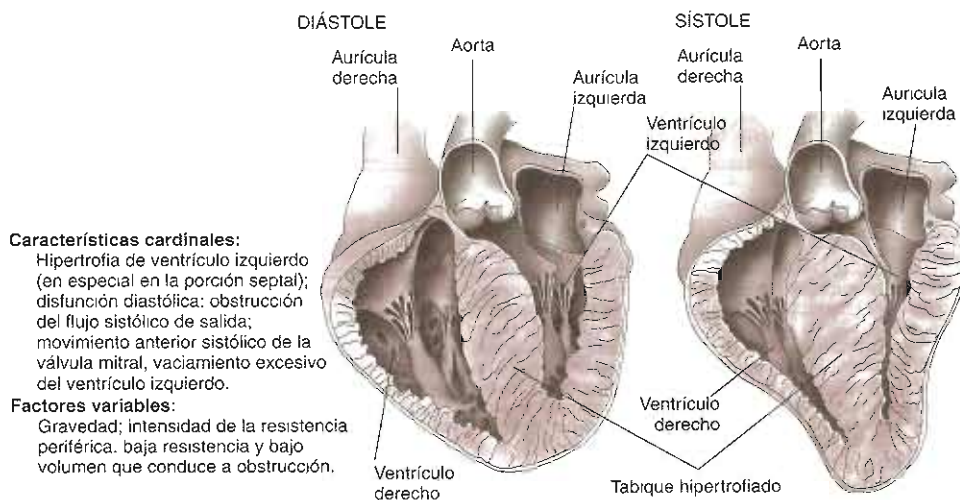


Figura 10-23. Miocardiopatía hipertrófica (vista lateral izquierda). Se muestran las características cardinales. (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1990 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Cuadro 10-5. Causas de insuficiencia aórtica

Sitio	Patología	Causas	Curso
Valvular	Anormalidades de las valvas	Endocarditis Enfermedad reumática Espondilitis anquilosante Congénita	Aguda o crónica Aguda o crónica Por lo general crónica Crónica
Aórtica	Dilatación	Aneurismas aórticos Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo Síndrome de Marfan Síndrome de Ehlers-Danlos Osteogénesis imperfecta	Aguda o crónica Por lo general crónica
	Inflamación	Aortitis (de Takayasu) Sífilis Enfermedades artríticas Espondilitis anquilosante Síndrome de Reiter Artritis reumatoide Lupus eritematoso sistémico Necrosis quística medial	Por lo general crónica Por lo general crónica Por lo general crónica  Aguda o crónica
	Desgarros con pérdida del soporte comisural	Trauma Disección, frecuentemente por hipertensión	Por lo general aguda Por lo general aguda

Los aumentos de los volúmenes ventriculares. Ya que la presión sistólica permanece relativamente sin cambio, el incremento de la fatiga mural, por la ley de Laplace, puede compensarse mediante un incremento adicional en el grosor de la pared. Esta respuesta, la "hipertrofia excéntrica" (denominada así porque la cavidad ventricular crece en sentido lateral dentro del tórax y queda excéntrica respecto a su posición normal), explica la diferencia en la geometría ventricular que se observa en los pacientes con regurgitación aórtica, respecto a los pacientes con estenosis aórtica (hipertrofia concéntrica debida a la sobrecarga de la presión sistólica). Al final, la regurgitación aórtica crónica da lugar a enormes volúmenes ventriculares como se demuestra en las asas de presión-volumen (figura 10-24). El ventrículo izquierdo opera como una bomba de escasa distensión en el manejo de grandes volúmenes por latido al final de la diástole, a menudo con poco incremento en la presión al final de dicha diástole. Además, no existen periodos isovolumétricos de relajación o de contracción verdaderos debido a la persistencia del flujo procedente de la circulación sistémica hacia el ventrículo. La presión del pulso aórtico se ensancha. La presión diastólica disminuye debido al flujo regurgitante de retorno hacia el ventrículo izquierdo y al aumento de la distensibilidad en los grandes vasos centrales (en respuesta al incremento del volumen por latido); el incremento del volumen por latido da lugar a los aumentos en las presiones sistólicas (figura 10-24C).

## Manifestaciones clínicas

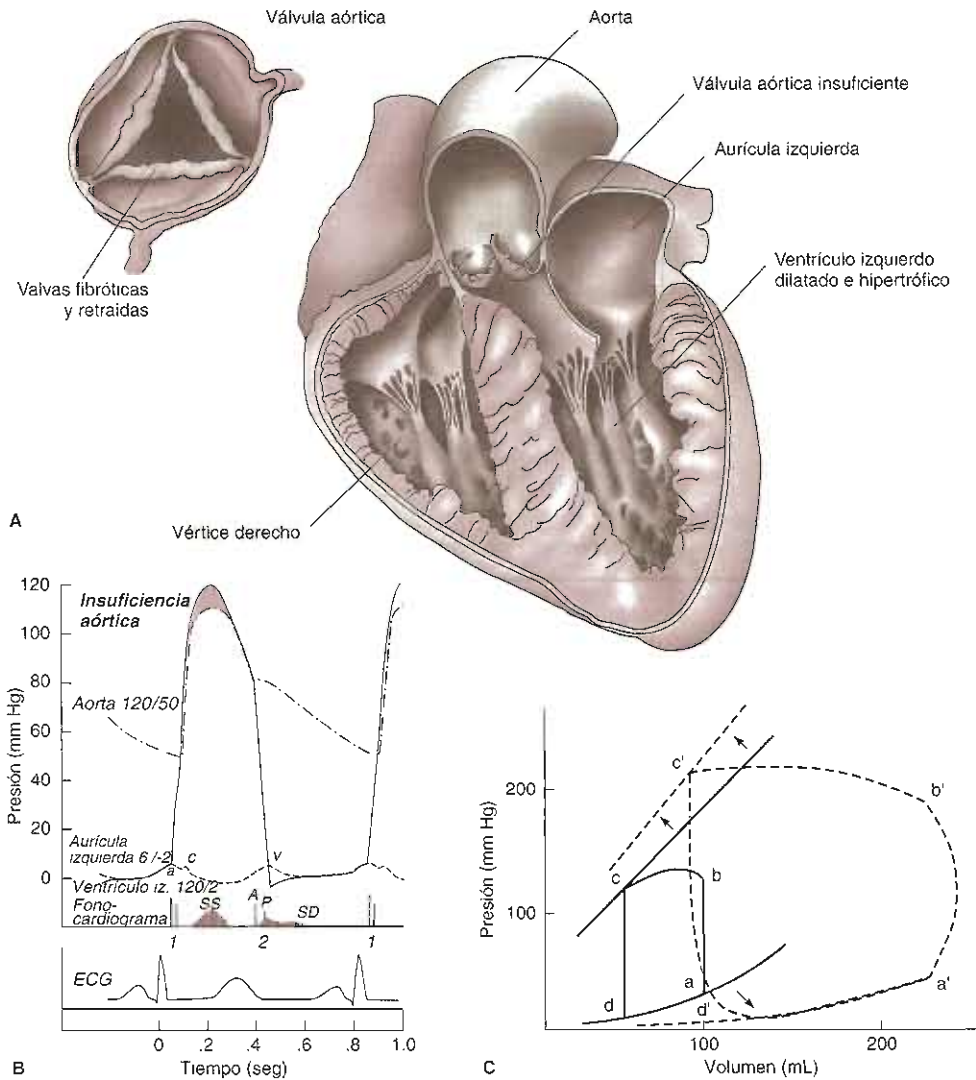
### A. Disnea

Es posible el desarrollo de edema pulmonar, en particular en la regurgitación aórtica aguda si el ventrículo no

tiene tiempo de compensar el incremento súbito del volumen. En la regurgitación aórtica crónica los mecanismos compensadores fallan al final y el corazón empieza a operar en la porción más inclinada de la interrelación presión-volumen diastólica.

### B. Examen físico

1. Pulsos hiperdinámicos: en la regurgitación aórtica crónica la expansión de la presión del pulso tiene la responsabilidad de algunos signos periféricos característicos. La palpación del pulso periférico pone de manifiesto una elevación súbita de la presión seguida de una caída en ésta (pulso en martillo neumático, o de Corrigan). En los pacientes con regurgitación aórtica crónica se han descrito el balanceo de la cabeza (signo de DeMusset), la pulsación rítmica de la úvula (signo de Müller) y el pulso arterial en el lecho ungueal (pulso de Quincke).
2. Soplos: en los pacientes con regurgitación aórtica se pueden escuchar tres soplos cardiacos: primero, el flujo proveniente del volumen en regurgitación que regresa al ventrículo izquierdo se puede escuchar como un soplo de tono alto y soplante en la diástole temprana, el cual se percibe mejor a lo largo del borde externo izquierdo. Segundo, el retumbo descrito por Austin Flint se puede escuchar en el ápex durante toda la diástole. Se estima que el soplo de Austin Flint resulta del golpe del flujo regurgitante proveniente de la válvula aórtica sobre la valva anterior de la válvula mitral, para producir una estenosis mitral funcional. Finalmente, en el borde izquierdo del esternón es posible escuchar un soplo sistólico creciente-decreciente, el cual se estima tiene su origen en el incremento del volumen por latido que fluye a través de la válvula aórtica.



**Figura 10-24.** La insuficiencia (regurgitación) aórtica. **A:** Dibujo del corazón izquierdo en vista anterior izquierda oblicua para mostrar las características anatómicas de la insuficiencia aórtica. Obsérvese el crecimiento de las estructuras: ventrículo izquierdo, aorta. **B:** Dibujo para mostrar las características auscultatorias y hemodinámicas de la insuficiencia aórtica predominante. Las características principales incluyen el ventrículo izquierdo hipertrófico y crecido, el crecimiento aórtico, el aumento del volumen por latido, la expansión de la presión del pulso y el soplo diastólico. (SS, soplo sistólico; A, válvula aórtica; P, válvula pulmonar; SD, soplo diastólico.) (Reproducida con autorización de Cheri MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** Asa de presión-volumen en la insuficiencia aórtica crónica. El notable crecimiento del volumen ventricular izquierdo desvía hacia la derecha la curva de presión-volumen diastólica. La hipertrofia del ventrículo desvía hacia la izquierda la curva presión-volumen isovolumétrica. El volumen por latido es enorme, aunque el volumen por latido eficaz puede presentar un cambio mínimo debido a que mucho del incremento en el volumen por latido se filtra de regreso al ventrículo. No existe un periodo isovolumétrico debido a que el ventrículo se llena constantemente por la válvula mitral o la válvula aórtica incompetente.

En la regurgitación aguda intensa el soplo diastólico temprano puede estar más apagado debido al rápido equilibrio diastólico de las presiones ventricular y aórtica. El primer ruido cardiaco es apagado debido al cierre

temprano de la válvula mitral por la regurgitación aórtica y el aumento de las presiones ventriculares.  
 3. Tercer ruido cardiaco: es posible escuchar un tercer ruido cardiaco debido a la insuficiencia cardiaca con

comitante, o debido a la exageración en el llenado diastólico temprano del ventrículo izquierdo.

4. **Impulso apical (choque de la punta):** el impulso apical se desplaza en sentido lateral debido al incremento en el volumen del ventrículo izquierdo.

### 3. ESTENOSIS MITRAL

#### Presentación clínica

Los síntomas de la estenosis mitral incluyen disnea, fatiga y hemoptisis. En ocasiones el paciente se queja de palpitaciones o de un latido cardiaco rápido. Al final el paciente con estenosis mitral puede presentar síntomas neurales como entumecimiento o debilidad transitorios de las extremidades, pérdida súbita de la visión, o dificultades con la coordinación.

El soplo característico de la estenosis mitral consiste en un retumbo diastólico tardío de tono bajo. Además, es posible escuchar un chasquido de apertura en la primera porción de la diástole (figura 10-25). La auscultación de los pulmones puede poner de manifiesto estertores.

#### Etiología

La estenosis mitral es la secuela más frecuente de la cardiopatía reumática (cuadro 10-6). Con menor frecuencia se puede deber a lesiones congénitas o a depósitos de calcio. Las masas auriculares (mixomas) pueden producir obstrucción intermitente de la válvula mitral.

#### Fisiopatología

La válvula mitral normalmente es bicúspide, con la valva anterior de una superficie aproximadamente del doble de la valva posterior. La superficie de la válvula mitral por lo general está entre 5 y 6 cm<sup>2</sup>; la estenosis mitral con relevancia clínica por lo general se presenta cuando la superficie valvular disminuye a menos de 1 cm<sup>2</sup>. La interrelación presión-volumen del ventrículo izquierdo demuestra relativamente poca anomalía aparte de las disminuciones en el volumen; esto como consecuencia de que la obstrucción del flujo protege al ventrículo de las cargas de presión y volumen. Sin embargo, el análisis de los trazos hemodinámicos demuestra el aumento característico en las presiones auriculares izquierdas (figura 10-25B). Por esta razón, la anomalía fisiopatológica principal en la estenosis mitral es la elevación de la presión venosa pulmonar y aumento en las presiones del lado derecho del corazón (arteria pulmonar, ventrículo y aurícula derechos). En los pacientes con estenosis mitral avanzada es frecuente observar la dilatación del ventrículo derecho y la disminución en la función sistólica de éste.

#### Manifestaciones clínicas

##### A. Síntomas

1. **Disnea, hemoptisis y ortopnea:** todos estos síntomas se presentan debido a los aumentos de las presiones

auricular izquierda, venosa pulmonar y capilar pulmonar (los mecanismos se describen en la sección sobre insuficiencia cardiaca congestiva).

2. **Palpitaciones:** el incremento del tamaño en la aurícula izquierda predispone al paciente con estenosis mitral a las arritmias auriculares. Es frecuente observar la actividad auricular caótica, o fibrilación auricular. Ya que en los pacientes con estenosis mitral el llenado ventricular depende en parte de la contracción auricular, con la pérdida de la contracción organizada de la aurícula puede presentarse la descompensación hemodinámica.
3. **Síntomas neurológicos:** La disminución del flujo de salida da lugar a la dilatación de la aurícula izquierda y a la estasis del flujo sanguíneo. En aproximadamente 20% de los pacientes con estenosis mitral se observan trombos en la aurícula izquierda en la ecocardiografía, y la prevalencia aumenta con la edad, la presencia de fibrilación auricular, la intensidad de la estenosis, y cualquier disminución del gasto cardiaco. Los eventos embólicos que dan origen a los síntomas neurales se presentan en 8% de los pacientes con ritmo sinusal y en 32% de los pacientes con fibrilaciones auriculares crónica o paroxística. Además, en ocasiones el crecimiento auricular izquierdo puede golpear sobre el nervio laríngeo inferior y dar origen a ronquera (síndrome de Ortner).

##### B. Examen físico

El retumbo diastólico en la auscultación se debe a flujo turbulento a través del orificio estrecho de la válvula mitral. En la diástole temprana es posible escuchar un chasquido de apertura análogo al chasquido de expulsión descrito para la estenosis aórtica. El chasquido de apertura se escucha sólo en los pacientes con valvas relativamente móviles.

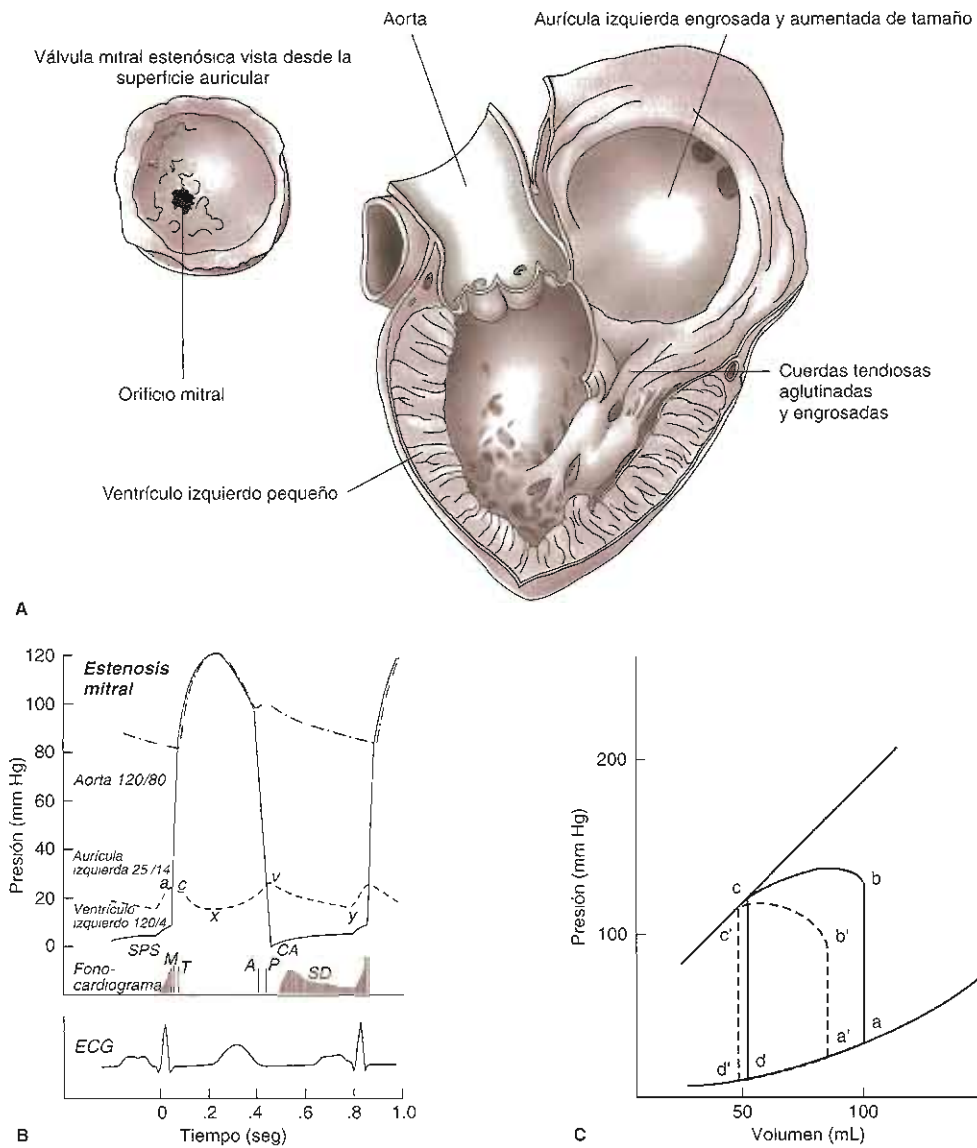
Los estertores se presentan como consecuencia de la acumulación intraalveolar de líquido por los aumentos en las presiones capilares pulmonares.

### 4. REGURGITACIÓN MITRAL

#### Presentación clínica

La presentación de la regurgitación mitral depende de la rapidez con que se desarrolle la incompetencia. Los pacientes con regurgitación mitral crónica desarrollan síntomas de manera gradual a través del tiempo. Las quejas comunes incluyen disnea, fatiga de pequeño esfuerzo y palpitaciones. Los pacientes con regurgitación mitral aguda presentan síntomas de insuficiencia cardiaca izquierda: acortamiento de la respiración, ortopnea y choque. El dolor torácico se puede presentar en los pacientes cuya regurgitación mitral se debe a arteriopatía coronaria.

En el examen físico los pacientes demuestran un soplo regurgitante holosistólico que se escucha mejor en el ápex y con frecuencia irradia a la axila. Este soplo a menudo oculta el primero y el segundo ruidos cardiacos.



**Figura 10-25. Estenosis mitral.** A: Dibujo del corazón izquierdo en vista oblicua anterior izquierda para mostrar las características anatómicas de la estenosis mitral. Obsérvese el crecimiento de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo pequeño. B: Dibujo para mostrar las características auscultatorias y hemodinámicas de la estenosis mitral. Las características cardinales incluyen el engrosamiento y la fusión de las vellosidades de la válvula mitral, el aumento de la presión auricular izquierda, el crecimiento auricular izquierdo, el chasquido de apertura y el soplo diastólico. (SPS, soplo presistólico; CA, chasquido de apertura; M, mitral; T, tricúspide; A, aórtica; P, pulmonar; SD, soplo diastólico. (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) C: Asa de presión-volumen en la estenosis mitral. El llenado del ventrículo izquierdo está restringido de a hasta a', lo cual disminuye el volumen por latido hasta b'c'.

Con la incompetencia mitral severa a menudo se escucha un tercer ruido cardíaco. En la regurgitación mitral crónica es frecuente el impulso apical hiperdinámico y desplazado lateralmente.

### Etiología

En el pasado la cardiopatía reumática explicaba la mayor parte de los casos de regurgitación mitral. En la actuali-

Cuadro 10-6. Causas de estenosis mitral

Tipo	Comentarios
Reumática	La más habitual. El estrechamiento resulta de la fusión y engrosamiento de las comisuras, valvas y cuerdas tendinosas. Los síntomas aparecen 20 años después de la fiebre reumática aguda
Calcificada	Por lo general causa insuficiencia mitral, pero quizá produzca estenosis mitral en algunos casos
Congénita	Por lo general se presenta durante la lactancia o la niñez
Enfermedad del colágeno vascular	Lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide (poco común)

La causa más frecuente de estenosis mitral es el prolapso de la válvula mitral probablemente es la causa más frecuente, seguido por la arteriopatía coronaria. Durante la contracción ventricular las puntas de las valvas anterior y posterior de la válvula mitral se conservan en su lugar mediante los músculos papilares anteroexterno y posterointerno. Las válvulas están conectadas a los músculos papilares en la vía de estructuras fibrosas delgadas denominadas cuerdas tendinosas. En los pacientes con prolapso de la válvula mitral el tejido adicional existente en el aparato valvular puede desarrollar degeneración mixomatosa hacia el quinto o sexto decenio de edad. La regurgitación mitral tiene lugar después de la mala coaptación de las valvas o de una rotura súbita de las cuerdas tendinosas. En la arteriopatía coronaria, la obstrucción de la arteria coronaria circunfleja puede dar origen a la isquemia de los músculos papilares o a la rotura de éstos (cuadro 10-7).

### Fisiopatología

Con la falla en el cierre apropiado de la válvula mitral se presenta la regurgitación, hacia la aurícula izquierda, de la sangre proveniente del ventrículo izquierdo durante la diástole. En la regurgitación mitral crónica el mecanismo compensador de esta carga de volumen es similar a los cambios observados en la regurgitación aórtica. Se dilatan el ventrículo y la aurícula izquierdas y, para normalizar la fatiga mural en el ventrículo, también se presenta la hipertrofia concomitante de la pared ventricular (véase adelante el comentario sobre la ley de Laplace). Aumenta el llenado del ventrículo debido a que ahora corresponde a la suma del gasto ventricular derecho más el volumen regurgitante proveniente del latido previo. En la regurgitación mitral aguda la carga de volumen súbita sobre la aurícula y el ventrículo no se compensa mediante el crecimiento y la hipertrofia de la cámara. El incremento súbito en el volumen auricular da lugar a ondas  $\nu$  auriculares sobresalientes, con trasmisión de este aumento en la presión hacia los capilares pulmonares y desarrollo de edema (figura 10-26).

Cuadro 10-7. Causas de insuficiencia mitral

Tipo	Causas
<b>Agudo</b>	
Rotura de cuerdas tendinosas	Endocarditis infecciosa Trauma Fiebre reumática aguda "Espontánea"
Músculos papilares rotos o disfuncionales	Isquemia Infarto del miocardio Trauma Absceso miocárdico
Perforación de la valva	Endocarditis infecciosa Trauma
<b>Crónico</b>	
Inflamatorias	Enfermedad cardíaca reumática Enfermedad del colágeno vascular
Infección	Endocarditis infecciosa
Degenerativas	Degeneración mixomatosa de las valvas Calcificaciones del anillo mitral
Rotura o disfunción de las cuerdas tendinosas o de los músculos papilares	Endocarditis infecciosa Trauma Fiebre reumática aguda "Espontánea" Isquemia Infarto del miocardio Absceso miocárdico
Congénito	Anormalidades del desarrollo

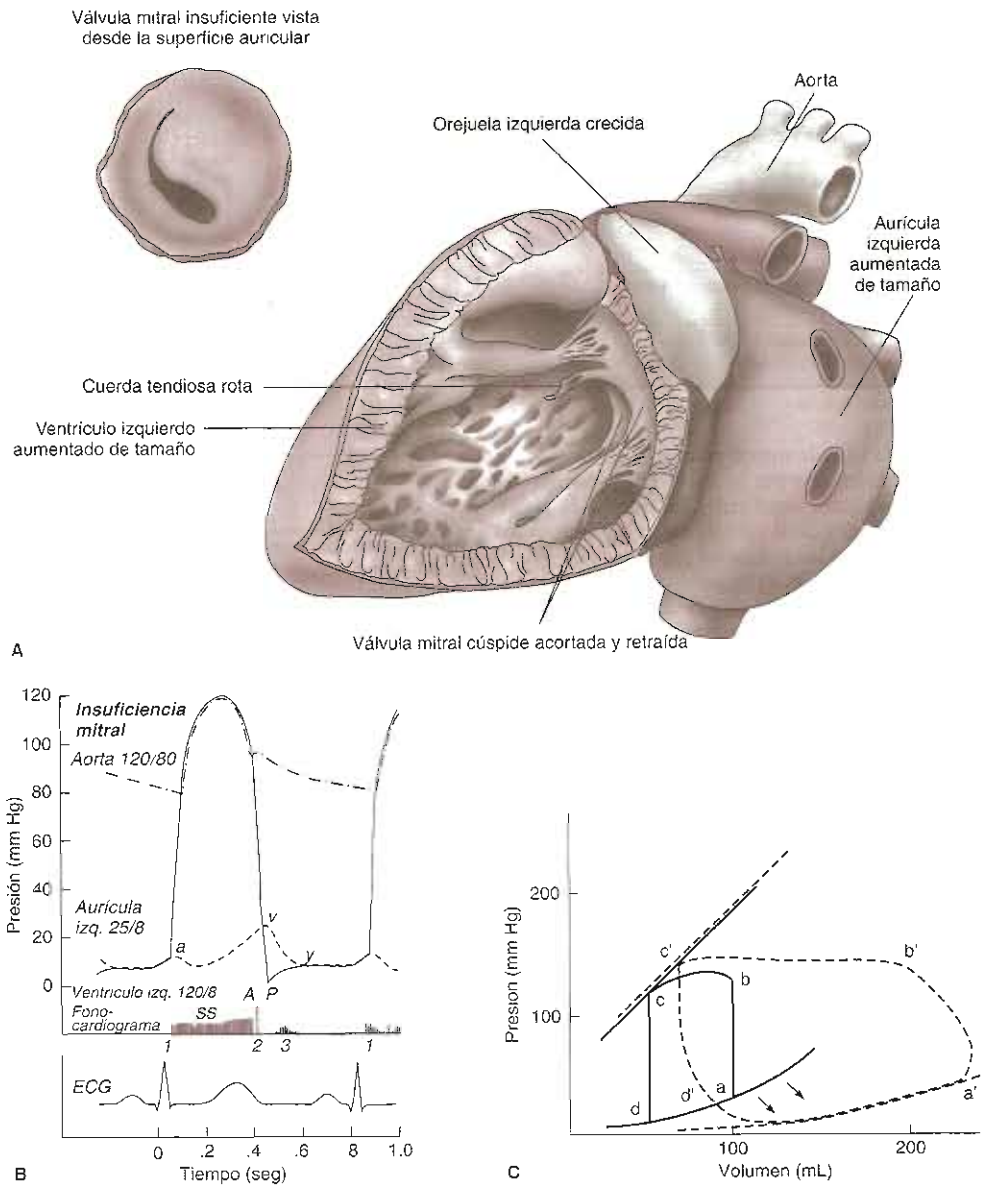
### Manifestaciones clínicas

#### A. Síntomas

1. Edema pulmonar: el aumento rápido de la presión capilar pulmonar en la regurgitación mitral aguda da origen al inicio súbito de edema pulmonar, el cual se manifiesta con acortamiento de la respiración, ortopnea y disnea paroxística nocturna. En la regurgitación mitral crónica los síntomas se desarrollan de manera gradual, pero en algún punto fallan los mecanismos compensadores y se desarrolla el edema pulmonar, en particular con el ejercicio.
2. Fatiga: ésta puede desarrollarse debido al incremento en el flujo sanguíneo anterógrado hacia los tejidos periféricos.
3. Palpitaciones: el crecimiento auricular izquierdo puede dar lugar al desarrollo de fibrilaciones auriculares y las palpitaciones concomitantes. Los pacientes con fibrilación auricular y regurgitación mitral tienen una incidencia de 20% de eventos cardioembólicos.

#### B. Examen físico

1. Soplo holosistólico: el flujo regurgitante en la aurícula produce un soplo de tono alto que se escucha durante toda la sístole. El soplo inicia con el primer ruido cardíaco y continúa hasta el segundo ruido cardíaco y conserva una intensidad constante durante toda la sístole. El soplo finalmente termina con la disminución de la presión ventricular que se presenta para igualar



**Figura 10-26.** Insuficiencia (regurgitación) mitral. **A:** Dibujo del corazón izquierdo en vista lateral izquierda para mostrar las características anatómicas de la insuficiencia mitral. Obsérvese el crecimiento de las estructuras: aurícula izquierda y ventrículo izquierdo. **B:** Dibujo para mostrar las características auscultatorias y hemodinámicas de la insuficiencia mitral. Las características cardinales incluyen el flujo sistólico retrógrado hacia la aurícula izquierda, el crecimiento auricular izquierdo, el crecimiento ventricular izquierdo (hipertronia en las lesiones agudas), la onda *v* notable debido al llenado por las venas pulmonares y el chorro regurgitante, y el soplo holosistólico. (3, tercer ruido cardíaco, SS, soplo sistólico; A, aórtica; P, pulmonar.) (Reproducida con autorización de Chaitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) **C:** Asa de presión-volumen en la insuficiencia mitral. El incremento del volumen ventricular desvía hacia la derecha la curva de presión-volumen diastólica. El volumen por latido se incrementa debido a que el ventrículo puede expulsar sangre hacia la cámara de baja presión de la aurícula izquierda.



la presión auricular izquierda durante la relajación isovolumétrica. A diferencia del soplo de la estenosis aórtica, con los cambios en la frecuencia cardíaca se presenta poca variación en la intensidad del soplo. Además, el soplo no cambia de intensidad con la respiración. Por lo general se escucha mejor en el ápex y a menudo irradia hacia la axila. En caso de rotura de la valva anterior el soplo de la regurgitación mitral algunas veces se irradia a la espalda.

2. Tercer ruido cardíaco: en presencia de insuficiencia cardíaca se escucha el tercer ruido cardíaco. En los pacientes con regurgitación mitral severa el soplo también se puede escuchar en ausencia de insuficiencia abierta, como consecuencia del incremento en el llenado ventricular durante la diástole, y de la rapidez de dicho llenado.
3. Impulso apical hiperdinámico y desplazado: en los pacientes con regurgitación mitral crónica, los incrementos compensadores del volumen y el grosor de la pared en el ventrículo izquierdo se manifiestan por el desplazamiento lateral del impulso apical. Ya que el ventrículo ahora tiene una cámara de baja presión (la aurícula izquierda) hacia la cual expulsar la sangre, el impulso apical con frecuencia es hiperdinámico. Con el desarrollo súbito de la regurgitación mitral el impulso apical no se desplaza ni es hiperdinámico, ya que el ventrículo izquierdo no tiene tiempo suficiente para que se den incrementos compensadores del volumen.



### AUTOEVALUACIÓN

10. ¿En qué consisten las presentaciones clínicas de cada 1 de las 4 categorías principales de la cardiopatía valvular?
11. ¿En qué radican las causas más frecuentes de cada categoría de la cardiopatía valvular?
12. ¿En qué consiste la patogénesis de cada categoría de la cardiopatía valvular?
13. ¿En qué estriban las principales manifestaciones y complicaciones clínicas de cada categoría de la cardiopatía valvular?

## ARTERIOPATÍA CORONARIA

### Presentación clínica

El dolor torácico es el síntoma más frecuente asociado con la arteriopatía coronaria. Por lo general el dolor se describe como sordo y a menudo puede irradiar hacia el brazo o la mandíbula. No empeora con una respiración profunda y puede acompañarse con acortamiento de la respiración, diaforesis, náuseas o vómito. Al conjunto de este síntoma complejo se le ha denominado angina de pecho o "dolor del pecho"; esta frase la utilizó por primera vez Heberden en 1774.

En la clínica la angina se clasifica de acuerdo con el precipitante y la duración de los síntomas. Si el dolor se presenta sólo con el ejercicio y ha permanecido estable durante un periodo largo se denomina angina estable. Si el dolor se presenta en reposo se denomina angina inestable. Finalmente, cualquiera que sea el precipitante, si el dolor torácico persiste sin interrupción durante periodos prolongados y se ha presentado lesión irreversible del miocito, se denomina infarto del miocardio.

En el examen físico el paciente con arteriopatía coronaria puede presentar un cuarto ruido cardíaco o signos de insuficiencia cardíaca congestiva y choque. Sin embargo, el diagnóstico inicial se basa en los antecedentes del paciente, más que en cualquier otro problema cardiovascular.

### Etiología

La obstrucción arteriosclerótica de los grandes vasos epicárdicos es con mucho la causa más frecuente de arteriopatía coronaria. El espasmo de las arterias coronarias por diversos mediadores como la serotonina y la histamina ha sido bien descrito y es más común en individuos japoneses. Las anomalías congénitas rara vez pueden ser causa de arteriopatías coronarias (cuadro 10-8).

### Fisiopatología

El flujo sanguíneo coronario lleva el oxígeno a los miocitos y retira los productos de desecho como el bióxido de carbono, el ácido láctico y los iones hidrógeno. El corazón tiene un requerimiento metabólico muy grande; aunque aporta sólo 0.3% del peso corporal, es responsable de 7% del consumo de oxígeno corporal en reposo. La isquemia celular tiene lugar cuando la demanda de oxí-

Cuadro 10-8. Causas de arteriopatía coronaria

Tipo	Comentarios
Aterosclerosis	La causa más común. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, tabaquismo y un antecedente familiar de aterosclerosis
Espasmo	Puede producirse vasospasmo de la arteria coronaria en cualquier población, pero es más frecuente en japoneses. La vasoconstricción parece estar medida por histamina, serotonina, catecolaminas y factores derivados del endotelio. Como puede producirse espasmo en cualquier momento, el dolor torácico con frecuencia no se relaciona con ejercicio
Embolia	Causa rara de enfermedad de la arteria coronaria. En pacientes con endocarditis puede producirse por vegetaciones
Congénita	Las anomalías congénitas de la arteria coronaria están presentes en 1 a 2% de la población. Sin embargo, pocas de estas anomalías causan isquemia sintomática

geno se incrementa respecto al suministro arterial máximo o cuando existe una disminución absoluta del suministro de oxígeno. Si bien las situaciones de incremento de la demanda como la tirotoxicosis y la estenosis aórtica pueden producir isquemia miocárdica, la mayor parte de los casos clínicos se debe a una disminución en el suministro de oxígeno. La disminución en el suministro de oxígeno puede originarse en la disminución del contenido de oxígeno sanguíneo, como en la intoxicación por monóxido de carbono o la anemia, pero con mayor frecuencia tiene su origen en las anomalías de la arteria coronaria (cuadro 10-8), en particular en la enfermedad aterosclerótica. La isquemia del miocardio puede originarse en una combinación de incremento de la demanda y disminución del suministro; el abuso de la cocaína incrementa la demanda de oxígeno (al inhibir la recaptación de la noradrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas del corazón) y puede disminuir el suministro de oxígeno al producir vasospasmo.

La aterosclerosis de las grandes arterias coronarias permanece como la causa predominante de angina y de infarto del miocardio. Las estrías grasas elevadas que aparecen como manchas amarillas en las paredes vasculares se pueden observar en las arterias coronarias de casi todos los miembros de cualquier población hacia los 20 años de edad (capítulo 11). Tales estrías se presentan sobre todo en las partes expuestas a un incremento en las fuerzas de corte como los puntos de doblez y las bifurcaciones, y se estima que se originan a partir de la migración de células espumosas de macrófago a las partes de mínima lesión crónica de la íntima. En muchas personas este proceso progresa con la migración adicional de células espumosas, proliferación de la célula del músculo liso y deposiciones extracelulares de grasa y colágeno (figura 10-27). La extensión y la incidencia de estas lesiones avanzadas varían entre las personas en regiones geográficas y grupos étnicos diferentes.

Los procesos fisiopatológicos subyacentes difieren en cada presentación clínica de la arteriopatía coronaria. En los pacientes con angina estable por lo general se presenta el estrechamiento fijo de una o varias arterias coronarias. Toda vez que las grandes arterias coronarias por lo general funcionan como conductores y no ofrecen resistencia al flujo, el lumen arterial puede disminuir hasta 90% para producir isquemia celular con el paciente en reposo. Sin embargo, con el ejercicio una disminución de 50% en tamaño del lumen puede dar lugar a los síntomas. En los pacientes con angina inestable la fisura de la placa aterosclerótica puede dar lugar a la acumulación de plaquetas y a episodios transitorios de oclusión trombótica, por lo general con duración de 10 a 20 min. Además, la liberación plaquetaria de factores vasoconstrictores, como el tromboxano A<sub>2</sub> o la serotonina, y la disfunción endotelial pueden producir vasoconstricción y contribuir a la disminución del flujo. En el infarto del miocardio la lesión arterial profunda a partir de la rotura de la placa puede dar origen a la formación de un trombo relativamente fijo y persistente.

El corazón recibe su energía principalmente del ATP generado mediante la fosforilación oxidativa de los ácidos grasos libres, aunque pueden utilizarse glucosa y otros carbohidratos. En los 60 segundos siguientes a la obstrucción de la arteria coronaria la tensión del oxígeno miocárdico disminuye básicamente a cero. Los almacenes cardíacos de fosfatos de gran energía se depletan rápidamente, y las células cambian con rapidez a un metabolismo anaerobio con la consiguiente producción de ácido láctico. Las disfunciones de la relajación y de la contracción miocárdicas se presentan en segundos, incluso antes de que tenga lugar la depleción de fosfatos de gran energía. Se desconocen las bases bioquímicas de esta anomalía. Si la perfusión no se restaura en 40 a 60 minutos, inicia una etapa irreversible de lesión caracterizada por tumefacción mitocondrial difusa, lesión de la mem-

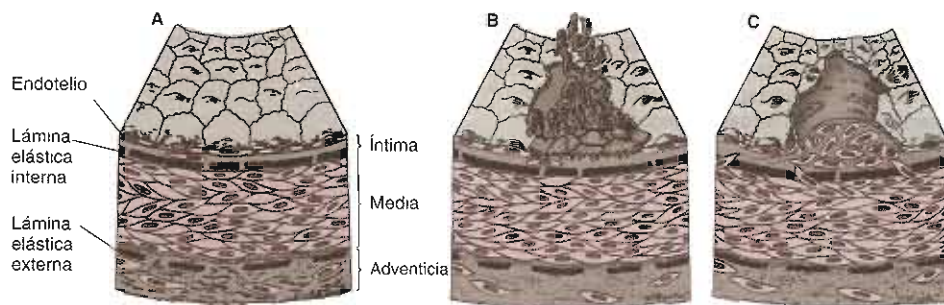


Figura 10-27. Mecanismos de producción del ateroma. A: Estructura de la arteria muscular normal. La adventicia, o capa más externa de la arteria, consta principalmente de fibroblastos reconocibles entremezclados con células de músculo liso arregladas laxamente entre los haces de colágeno y rodeadas de proteoglicanos. Por lo general está separada de la media por una vaina elástica discontinua de tejido elástico, la lámina elástica externa. B: Los agregados plaquetarios, o microtrombos, se forman como resultado de la adherencia de las plaquetas al tejido conjuntivo subendotelial expuesto. Las plaquetas adheridas al tejido conjuntivo liberan gránulos cuyos constituyentes pueden lograr ingreso a la pared arterial. De esta manera los factores plaquetarios interactúan con los constituyentes del plasma en la pared arterial y pueden estimular los eventos que se muestran en la figura siguiente. C: Las células de músculo liso migran desde la media hasta la íntima a través de las ventanas en la lámina elástica interna y se multiplican activamente dentro de la íntima. Las células endoteliales se regeneran en un intento de recubrir la íntima expuesta, y ésta engruesa con rapidez debido a la proliferación de músculo liso y a la formación de nuevo tejido conjuntivo. (Reproducida con autorización de Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. [Part 1.] *N Engl J Med* 1976;295:369.)

brana celular y notable depleción del glucógeno. No está claro el mecanismo exacto por el cual tiene lugar la lesión irreversible, pero se han postulado como causas posibles la depleción del ATP, el incremento en las concentraciones extracelulares de calcio, la acidosis láctica y los radicales libres.

Si en las preparaciones experimentales el miocardio isquémico se perfunde en el transcurso de 5 min, la función sistólica regresa con rapidez, en tanto que las anomalías diastólicas pueden tomar hasta 40 min para normalizarse. Con los periodos prolongados de isquemia (hasta 1 h) puede necesitarse hasta un mes para restaurar la función ventricular. Cuando el corazón demuestra este prolongado periodo de disminución en la función, a pesar de una perfusión normal, se dice que el miocardio está "aturdido". Se conocen mal las bases bioquímicas del aturdimiento. Si la reperfusión tiene lugar más tarde, o no se presenta, a menudo la función sistólica no regresará a la parte afectada.

## Manifestaciones clínicas

### A. Dolor torácico

En el pasado el dolor torácico se describía tradicionalmente como isquemia. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que 70 a 80% de los episodios de isquemia en los pacientes con arteriopatía coronaria en realidad son asintomáticos. Se estima que el dolor torácico, en caso de presentarse, está mediado por fibras aferentes simpáticas que inervan en abundancia la aurícula y el ventrículo. A partir del corazón las fibras viajan al ganglio simpático torácico superior y las cinco raíces dorsales posteriores superiores de la médula espinal. En ésta los impulsos probablemente convergen con los impulsos provenientes de otras estructuras. Es probable que esta convergencia constituya el mecanismo para los dolores de la pared torácica, de espalda y del brazo que algunas veces pueden acompañar a la angina de pecho. La importancia de estas fibras se puede demostrar en los pacientes que han tenido un trasplante cardíaco. Cuando estos pacientes desarrollan aterosclerosis, permanecen por completo asintomáticos y no presentan angina.

La evidencia sugiere que el desencadenante real de la estimulación nerviosa es la adenosina. La infusión de adenosina en las arterias coronarias puede producir los síntomas característicos de la angina sin evidencia de isquemia. Además, el bloqueo del receptor de adenosina (P<sub>1</sub>) con aminofilina da lugar a la disminución de los síntomas anginosos a pesar de grados similares de isquemia.

Probablemente, tres factores sean causantes de la gran proporción de episodios asintomáticos: disfunción de los nervios aferentes, perfusión reducida transitoria y umbrales del dolor entre los pacientes. La disfunción de los nervios aferentes puede producir isquemia silenciosa. Los pacientes con trasplante de corazón no perciben el dolor cardíaco a pesar de una aterosclerosis importante. La neuropatía periférica en los pacientes con diabetes puede explicar el incremento en los episodios de isquemia silenciosa descritos en esta población de pacientes. La disminución transitoria de la perfusión también

puede constituir un mecanismo importante para la isquemia silenciosa. Es posible observar anomalías sistólicas y diastólicas en el transcurso de unos cuantos segundos después del cese de la perfusión. La angina es un evento relativamente tardío que se presenta después de al menos 30 seg de isquemia. Finalmente, las diferencias en los umbrales al dolor entre los pacientes pueden explicar la gran prevalencia de isquemia silenciosa. La presencia de angina se correlaciona moderadamente con una disminución en la tolerancia al dolor. Se desconoce el mecanismo de los umbrales diferentes al dolor, pero esto puede deberse a diferencias en las endorfinas plasmáticas.

### B. Cuarto ruido cardíaco y respiración entrecortada

Ambos hallazgos se pueden presentar debido a las disfunciones diastólica y sistólica del miocardio isquémico. (Véase antes la sección sobre Insuficiencia cardíaca congestiva.)

### C. Estado de choque

El sitio de la oclusión en la arteria coronaria determina la presentación clínica de la isquemia o del infarto miocárdico. Como regla general, a mayor cantidad de miocardio suministrado por el vaso ocluido, mayor intensidad e importancia de los síntomas. Por ejemplo, la obstrucción de la arteria coronaria común izquierda o de la arteria coronaria descendente anterior izquierda, por lo general se presenta como insuficiencia cardíaca severa, a menudo acompañada de hipotensión (choque). Además, el estado de choque puede acompañar a la arteriopatía coronaria en varias situaciones especiales. Con la necrosis del tabique por oclusión de la arteria descendente anterior izquierda, puede presentarse la rotura del miocardio con formación de un defecto en el tabique interventricular. La rotura de las paredes libres anterior o lateral por una oclusión de las arterias coronarias descendente anterior izquierda o circunfleja, respectivamente, puede dar lugar a la formación de un derrame y taponamiento pericárdicos. La rotura del tejido miocárdico por lo general tiene lugar de 4 a 7 días después del evento isquémico agudo, una vez que la pared del miocardio se adelgaza y está en proceso de cicatrización. La descompensación súbita durante este periodo debería despertar la sospecha de estas complicaciones. Finalmente la oclusión de la arteria circunfleja puede desencadenar en isquemia y disfunción, o en la rotura abierta, de los músculos papilares, lo cual produce una intensa regurgitación mitral y estado de choque.

### D. Bradicardia

El infarto de la pared inferior del miocardio por lo general se origina de una oclusión en la arteria coronaria derecha. Toda vez que es pequeña la parte del tejido ventricular izquierdo suministrado por esta arteria, los pacientes por lo general no presentan insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la arteria que proporciona el suministro sanguíneo al nodo AV corresponde a una rama de la arteria descendente posterior, de manera que los infar-

tos de la pared inferior algunas veces se acompañan con *enlentecimiento o ausencia de la conducción en el nodo AV*. Además de la isquemia, las anomalías de conducción en el nodo AV puede presentarse debido a la activación refleja del nervio vago, el cual inerva en abundancia el nodo AV.

La disfunción del nodo sinusal se presenta rara vez en la arteriopatía coronaria, ya que esta región recibe sangre de las arterias coronarias derecha e izquierda.

### E. Náuseas y vómito

Ambos pueden originarse en la activación del nervio vago por un infarto del miocardio de la pared inferior.

### F. Taquicardia

Por lo general en los pacientes con infarto del miocardio se incrementan las concentraciones de catecolaminas. Esto ayuda a conservar el volumen por latido, pero da origen a un incremento en la frecuencia.



## AUTOEVALUACIÓN

14. ¿En qué consiste la presentación clínica de la arteriopatía coronaria en la continuidad desde una angina estable a una inestable y al infarto del miocardio?
15. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la arteriopatía coronaria?
16. ¿En qué consisten las diferencias entre las fisiopatologías de la angina estable, de la angina inestable y del infarto del miocardio?
17. ¿En qué estriban las principales manifestaciones clínicas y las complicaciones de la arteriopatía coronaria?

## ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La enfermedad pericárdica puede incluir la inflamación del pericardio (pericarditis) o las cantidades anormales de líquido en el espacio entre los pericardios visceral y parietal (derrame pericárdico).

### PERICARDITIS

#### Presentación clínica

El paciente se presenta con dolor torácico intenso. Las descripciones del dolor suelen ser variables, pero el cuadro por lo general consiste en un inicio retrosternal terebrante con irradiación a la espalda y empeoramiento con la respiración profunda o la tos. A menudo el dolor depende de la posición: empeora al estar completamente acostado y mejora al sentarse y recostarse.

El frote pericárdico en el examen físico es patognomónico de pericarditis. El frote consiste en un sonido chillante de tono alto, a menudo con dos o más componentes.

En ocasiones la inflamación continua del pericardio da origen a fibrosis y al desarrollo de pericarditis constrictiva (figura 10-28). El examen del pulso yugular es vital en el paciente con posible pericarditis constrictiva. Aumenta la presión venosa yugular, y las formas individuales de las ondas a menudo son bastante notables. Además, es posible que con la inspiración se presente un incremento inapropiado del pulso venoso yugular (signo de Kussmaul). El examen físico puede demostrar hepatomegalia y ascitis. A la auscultación cardíaca se puede escuchar un sonido de tono alto justo después del segundo ruido cardíaco denominado golpe pericárdico, el cual a menudo imita el tercer ruido cardíaco.

### Etiología

El cuadro 10-9 lista las causas de la pericarditis aguda. Los virus, en particular los coxsackie, son la causa más frecuente de la pericarditis aguda. Es probable que los virus también sean responsables de la pericarditis "idiopática".

### Fisiopatología

En la pericarditis, el examen microscópico de las muestras del pericardio obtenidas por cirugía (p. ej., *stripping* o *window*) o necropsia demuestra signos de inflamación aguda con aumento en la cantidad de leucocitos polimorfonucleares, aumento de la vascularidad y depósito de fibrina. En la inflamación de larga duración el pericardio se puede hacer fibroso y cicatrizado, con depósito de calcio.

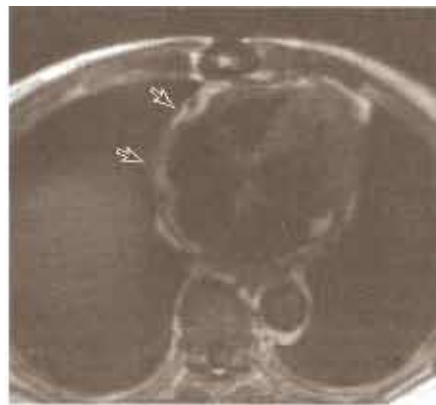


Figura 10-28. Imagen transversal del tórax por resonancia magnética para mostrar el engrosamiento pericárdico (flechas) en un paciente con pericarditis constrictiva. (Cortesía de C Higgins. Reproducido con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1993 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

## Cuadro 10-9. Causas de pericarditis

## Infecciones

- Virales: coxsackievirus
- Bacterianas
- Tuberculosis
- Purulentas: estafilocócica, neumocócica
- Por protozoarios: amebiasis
- Micóticas: actinomicosis, coccidioidomicosis

## Enfermedades del colágeno vascular

- Lupus eritematoso sistémico
- Esclerodermia
- Artritis reumatoide

## Neoplasias

## Metabólicas

- Insuficiencia renal

## Lesiones

- Infarto del miocardio
- Posinfarto
- Postoracotomía
- Trauma
- Radiación

## Idiopáticas

El pericardio fuertemente fibroso puede inhibir el llenado de los ventrículos. En este punto aparecen los signos de la pericarditis constrictiva (véase adelante).

## Manifestaciones clínicas

## A. Dolor torácico

Este probablemente se debe a la inflamación del pericardio. La inflamación de la pleura adyacente puede explicar el empeoramiento característico del dolor con la respiración profunda y la tos.

## B. Examen físico

1. Frote: se estima que el frote pericárdico se origina en la fricción entre las superficies pericárdicas visceral y parietal. El frote se describe tradicionalmente como con tres componentes, cada uno asociado con el rápido movimiento de la cámara cardiaca; el componente sistólico, probablemente correlacionado con la contracción ventricular, es el que se escucha con más frecuencia y mayor facilidad. Durante la diástole se presentan dos componentes: uno durante la diástole temprana debido al llenado rápido del ventrículo; y otro componente más silencioso que acontece en la diástole tardía y el cual se estima se debe a la contracción auricular. Los componentes diastólicos a menudo se integran en uno de manera que el frote de dos componentes o "de ida y vuelta" es el que se escucha más a menudo.
2. Signos de constrictión: en el paciente con pericarditis el llenado diastólico temprano del ventrículo se presenta normalmente, pero el llenado se interrumpe de súbito por el pericardio engrosado inelástico. Esta in-

terrupción del llenado se puede observar en la curva de presión-tiempo del ventrículo y quizá tenga la responsabilidad del golpe diastólico (figura 10-29). Además, el vaciado rápido de la aurícula da origen a una onda y descendente notable que hace resaltar más la onda *v* en el trazo de la presión auricular (figura 10-30). La presión venosa sistémica aumenta debido a la limitación del flujo de ingreso al corazón. Por lo general, la disminución de la presión intratorácica durante la inspiración se trasmite al corazón y aumenta el llenado del lado derecho del corazón con una disminución concomitante en la presión venosa sistémica. Esta respuesta normal se evita en los pacientes con pericarditis constrictiva y éstos desarrollan el signo de Kussmaul (figura 10-31). El aumento de la presión venosa sistémica puede dar origen a la acumulación de líquido en el hígado y en el espacio intraperitoneal, y producir hepatomegalia y ascitis.

## DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

## Presentación clínica

El derrame pericárdico se puede presentar en respuesta a cualquier causa de pericarditis, de manera que el paciente puede desarrollar dolor torácico o frote pericárdico como se describe antes. Además, el derrame pericárdico se puede desarrollar con lentitud y puede permanecer asintomático. Sin embargo, el llenado súbito del espacio pericárdico con líquido puede tener consecuencias catastróficas al limitar el llenado ventricular (taponamiento pericárdico). Los pacientes con taponamiento pericárdico a menudo se quejan de acortamiento de la respiración, pero el diagnóstico se hace con más frecuencia mediante la búsqueda, durante el examen físico, de los hallazgos característicos vinculados con el taponamiento pericárdico.

El taponamiento pericárdico se acompaña de signos físicos característicos que tienen su origen en la limitación del llenado ventricular. Los tres signos clásicos del taponamiento pericárdico se denominan la tríada de Beck en honor del cirujano que los describió en 1935: 1) hipotensión, 2) aumento de la presión venosa yugular y 3) amortiguamiento de los ruidos cardiacos. Además, el paciente puede presentar una disminución en la presión sistémica durante la inspiración ("pulso paradójico").

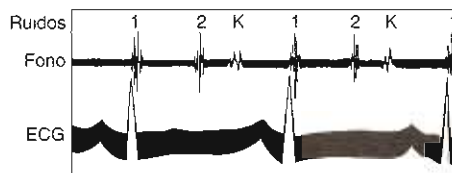


Figura 10-29. Fonocardiograma del golpe pericárdico (K) agudo en la diástole temprana. (Cortesía de Roche Laboratories Division de Hoffman-La Roche, Inc.)

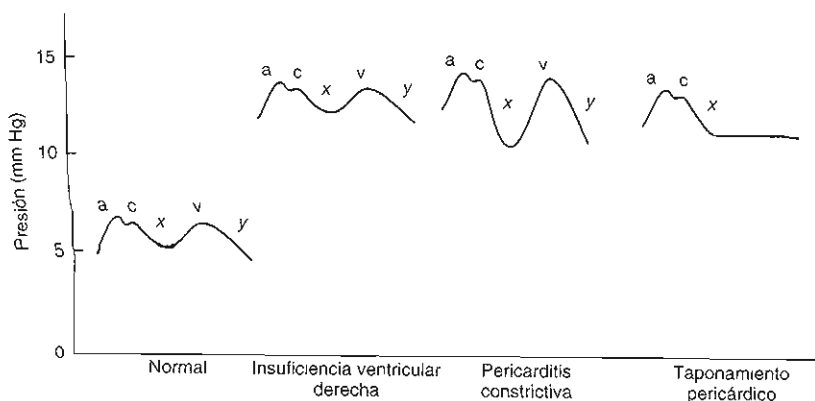


Figura 10-30. Formas de onda en la presión venosa yugular en varias clases de cardiopatía. En la insuficiencia ventricular derecha aumenta la presión venosa yugular promedio, pero las formas de las ondas permanecen relativamente sin cambio. En la insuficiencia ventricular derecha acompañada por regurgitación tricúspideas la onda *v* se puede hacer más notable (ya que la aurícula derecha recibe sangre del retorno venoso sistémico y del ventrículo derecho). En la pericarditis constrictiva la *y* descendente se hace notable debido al rápido llenado del ventrículo derecho en la diástole temprana. Por el contrario, en el taponamiento pericárdico el ventrículo derecho se llena sólo durante la sístole temprana, de manera que se observa una *r* descendente. En la pericarditis constrictiva y en el taponamiento pericárdico aumenta la presión venosa yugular promedio.

## Etiología

Casi todas las causas de la pericarditis pueden producir derrame pericárdico.

## Fisiopatología

El pericardio normalmente está lleno con una pequeña cantidad de líquido (30 a 50 mL) con una presión intrapericárdica por lo general similar a la presión intrapleural. La presión pericárdica puede aumentar al agregar

súbitamente líquido, a veces hasta el valor de las presiones auricular y ventricular derechas. La presión transmural de distensión del ventrículo disminuye y la cámara se colapsa, con lo cual se evita el llenado apropiado del corazón con el retorno venoso sistémico. Las cuatro cámaras del corazón ocupan un volumen relativamente fijo en el saco pericárdico, y la evaluación hemodinámica puede manifestar el equilibrio de las presiones diastólicas en la arteria pulmonar y en el ventrículo con las presiones auriculares derecha e izquierda; y todas aproximadamente a la presión intrapericárdica.

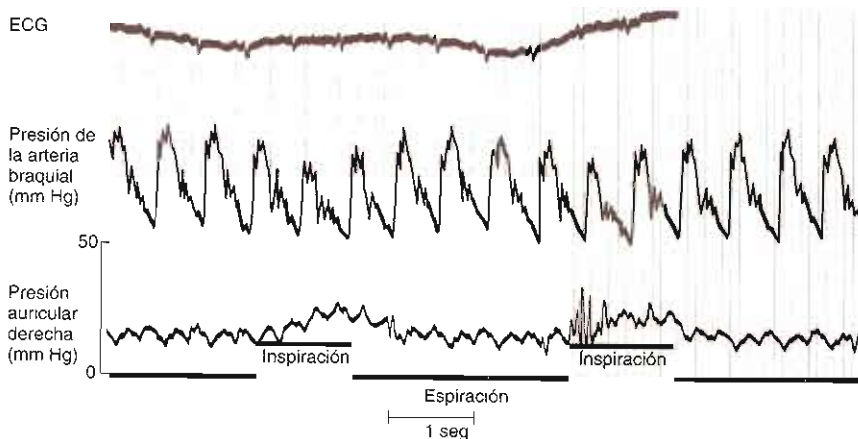


Figura 10-31. Las presiones de la arteria braquial y de la aurícula derecha muestra el pulso paradójico en un paciente con pericarditis constrictiva y un incremento en la presión auricular derecha durante la inspiración (signo de Kussmaul). Durante la inspiración aumentan las presiones auriculares sistólica y diastólica. (Reproducida con autorización de Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB: *Clinical Cardiology*, 6th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, derechos reservados 1993, por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del derrame pericárdico sin taponamiento no se describen aquí ya que son similares a las de la pericarditis. En su lugar se describen los mecanismos fisiopatológicos de los síntomas y signos del taponamiento pericárdico.

### A. Respiración entrecortada

El síntoma más frecuente del taponamiento pericárdico corresponde a la disnea. La patogénesis probablemente se relacione con la disminución en el gasto cardiaco y, en algunos pacientes, con la presencia de edema pulmonar.

### B. Aumento de la presión venosa yugular

Además del aumento en la presión venosa yugular (figura 10-30), el taponamiento cardiaco modifica la dinámica del llenado auricular. Normalmente, el llenado auricular tiene lugar primero durante la expulsión ventricular (y descendente) y más tarde con la apertura de la válvula tricúspide (x descendente). En el taponamiento cardiaco la aurícula se puede llenar durante la contracción ventricular, de manera que todavía es posible observar la x descendente. Sin embargo, se evita el llenado de la aurícula derecha con la apertura de la válvula tricúspide debido a que el tamaño de la cámara está limitado por el líquido pericárdico circundante. Por esta razón, en el paciente con taponamiento pericárdico no se observa la y descendente. La pérdida de la y descendente en presencia de aumento de la presión venosa yugular siempre debe despertar la sospecha de un taponamiento pericárdico.

### C. Hipotensión

Esta se presenta debido a la disminución del gasto cardiaco.

### D. Pulso paradójico

Con la inspiración la presión sanguínea arterial sistólica normalmente disminuye de 10 a 12 mm Hg. La disminución inspiratoria notable en la presión sanguínea sistólica (> 20 mm Hg) es un hallazgo físico importante en el diagnóstico del taponamiento cardiaco, pero también se presenta en la enfermedad pulmonar severa o, con menor frecuencia, en la pericarditis constrictiva (figura 10-31). La declinación notable en volumen por latido del ventrículo izquierdo acontece debido a la disminución del volumen ventricular izquierdo al final de la diástole. Con la inspiración, el incremento en el retorno venoso aumenta el llenado del ventrículo derecho, lo cual produce el abombamiento del tabique interventricular a la izquierda y reduce el volumen del final de la diástole ventricular izquierda (efecto de Bernheim invertido). Durante la inspiración también disminuye el flujo a la aurícula izquierda proveniente de las venas pulmonares, con lo cual disminuye aún más la precarga ventricular izquierda.

## E. Silenciamiento de los ruidos cardiacos

El líquido pericárdico puede hacer silentes a los ruidos cardiacos, o que éstos no se puedan diferenciar.



### AUTOEVALUACIÓN

18. ¿En qué consisten las presentaciones clínicas de cada variante de la enfermedad pericárdica descrita antes?
19. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la pericarditis y del derrame pericárdico?
20. ¿En qué consisten las principales manifestaciones clínicas y las complicaciones de la pericarditis y del derrame pericárdico con taponamiento?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase capítulo 25 para respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

### CASO 37

Un varón de 59 años de edad fue llevado a la sala de urgencias en ambulancia por experimentar síncope. El paciente comentó que estaba corriendo en el parque cuando tuvo una pérdida súbita del estado de conciencia. Negó cualquier síntoma antes del evento, y no tenía déficit o síntomas al momento de volver en sí. En el interrogatorio por aparatos y sistemas, comentó que padecía de dolor subesternal opresivo asociado con el ejercicio de varias semanas de evolución. Cada episodio se alivió con el reposo. Negó disnea en reposo o con el esfuerzo, o disnea paroxística nocturna. En sus antecedentes patológicos llamaba la atención la presencia de múltiples episodios de faringitis en la infancia. Por lo demás estaba bien. No tenía antecedentes familiares de importancia. Nació en México y se mudó a EUA a los 10 años de edad. No fumaba, ni consumía alcohol o drogas. A la exploración, su presión arterial era de 110/90 mm Hg, frecuencia cardiaca 95 lpm, frecuencia respiratoria de 15/min y saturación de oxígeno de 98%. En la exploración de cuello se encontró pulso lento y de baja amplitud. La exploración cardiaca mostró desplazamiento lateral y sostenido del choque de punta. Tenía un soplo mesosistólico grado 3/6, más intenso en la base del corazón y que se irradiaba al cuello y un soplo grado 1/6, de tono alto, cerca de la diástole a lo largo del borde esternal izquierdo. Se oía un ruido S<sub>2</sub>. Los pulmones estaban limpios a la auscultación. La exploración abdominal era normal y no había

edema de las extremidades inferiores. Se sospechó estenosis aórtica.

### Preguntas

- ¿Cuáles son las causas más comunes de estenosis aórtica? ¿Cuál es la causa más probable en este paciente? ¿Por qué?
- ¿En qué forma la estenosis aórtica causa síncope?
- ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico por el cual la estenosis aórtica causa angina de pecho?
- ¿De qué forma produce la estenosis aórtica los datos físicos descritos antes?
- Con base en la forma en que se presentó el paciente, ¿cuál es la esperanza de vida si no se trata la enfermedad?

### CASO 38

Un varón de 55 años de edad acudió a la clínica refiriendo dolor torácico. Comentó que en los últimos cinco meses había notado sensación de opresión subesternal intermitente que se irradiaba al brazo izquierdo. El dolor ocurría sobre todo cuando se ejercitaba en forma vigorosa y se aliviaba con el reposo. Negó disnea, náuseas, vómito o diaforesis. Tenía como antecedentes de importancia hipertensión e hiperlipidemia. Estaba recibiendo atenolol por hipertensión y consumía una dieta con bajo contenido en colesterol. En sus antecedentes familiares llamaba la atención que su padre falleció por infarto del miocardio a los 56 años de edad. Tenía antecedentes de tabaquismo, 50 cajetillas por año, y en ese momento estaba tratando de evitarlo. Su exploración física se encontraba en límites normales, con excepción de la presión arterial, la cual se encontraba en 145/95 mm Hg, con frecuencia cardíaca de 75 lpm.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable? ¿Cómo podría clasificarse clínicamente este paciente?
- ¿Cuáles son las causas más comunes de esta enfermedad? ¿Cuál es la más probable en este paciente?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo del paciente para arteriopatía coronaria?

- ¿Cuál es el mecanismo propuesto por el cual se forman las placas ateroscleróticas?
- ¿Cuál es la fisiopatología de los mecanismos por los cuales la formación de placa ocasiona los síntomas antes mencionados?

### CASO 39

Un varón de 35 años de edad acudió a la sala de urgencias con dolor torácico. Se describe el dolor como 8 en una escala de 1 a 10. El dolor se describió con una intensidad 8 de 10, del carácter retrosternal y agudo. Se irradiaba a la espalda, empeoraba al respirar profundamente y mejoraba con el decúbito ventral. Al interrogatorio por aparatos y sistemas, refirió "enfermedad seudogripal" de varios días de evolución, lo que incluía fiebre, rinorrea y tos. No tenía antecedentes patológicos y no tomaba medicamentos. Negó el consumo de tabaco, alcohol o drogas. A la exploración física se encontró con angustia moderada por el dolor, presión arterial de 125/85 mm Hg, frecuencia cardíaca de 105 lpm, frecuencia respiratoria de 18/min y saturación de oxígeno de 98% con aire ambiental. Al momento de la valoración se encontraba afebril. A la exploración física de cabeza y cuello llamaba la atención la presencia de moco claro en las narinas y orofaringe ligeramente eritematosa. El cuello era flexible, con linfadenopatía cervical anterior. A la exploración de los campos pulmonares, éstos se encontraban limpios. No había distensión de las venas yugulares. En la exploración del área cardíaca se encontró taquicardia con ruidos con tres componentes de tono alto. La exploración de abdomen y extremidades era normal.

### Preguntas

- ¿Cuál es el diagnóstico probable?
- ¿Cuáles son las causas más comunes de esta enfermedad y cuál es la más probable en este paciente?
- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos para el dolor torácico de este paciente?
- ¿Qué es el ruido cardíaco que se encontró en la exploración física? ¿Cuál es la causa?
- ¿Cuáles son las dos posibles complicaciones de esta enfermedad? ¿Qué podría buscarse en la exploración física para tener la certeza de que no existe esta complicación?

## REFERENCIAS

### General

Kusumoto FM: *Cardiovascular pathophysiology*. Fence Creek, 1999.

### Arritmias

Antzelevitch C: Cellular basis and mechanism underlying normal and abnormal myocardial repolarization and arrhythmogenesis. *Ann Med* 2004;36(suppl 1):S.



- Chauhan VS *et al.*: Supraventricular tachycardia. *Med Clin North Am* 2001;85:181.
- Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001;104:569.
- Waldo AL: Mechanisms of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(12 suppl):S267.
- Wellens HJ: 25 years of insights into the mechanisms of supraventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1916.

### Insuficiencia cardiaca congestiva

- Aurigemma GP, Gaasch WH: Clinical Practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097.
- Cohn JN: Left ventricle and arteries: Structure, function, hormones, and disease. *Hypertension* 2001;37:342.
- Francis GS: Pathophysiology of chronic heart failure. *Am J Med* 2001;110:14S.
- Izzo JL, Gradman AH: Mechanisms and management of hypertensive heart disease: From left ventricular hypertrophy to heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1257.
- Katz AM: *Heart Failure. Pathophysiology, Molecular Biology, and Clinical Management*. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Kenchaiah S *et al.*: Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1145.
- Young JB: Management of chronic heart failure: What do recent clinical trials teach us? *Rev Cardiovasc Med* 2004;5(suppl 1):53.

### Cardiopatía valvular

- Borer JS, Bonow RO: Contemporary approach to aortic and mitral regurgitation. *Circulation* 2003;108:2432.
- Boudoulas H: Etiology of valvular heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Thet* 2003;1:523.
- Carabello BA: Progress in mitral and aortic regurgitation. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;43:457.
- Enriquez-Sarano M, Tajik AJ: Clinical practice. Aortic regurgitation. *N Engl J Med* 2004;351:1539.
- Freeman RV *et al.*: Acquired aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Thet* 2004;2:107.
- Ho SY: Anatomy of the mitral valve. *Heart* 2002;88(suppl 4):iv5.

### Arteriopatía coronaria

- Klein L, Gheoghiade M: Coronary artery disease and prevention of heart failure. *Med Clin North Am* 2004;88:1209.
- Rohde LE, Lee RT: Pathophysiology of atherosclerotic plaque development and rupture: An overview. *Semin Vasc Med* 2003;3:347.
- Saigo M *et al.*: Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2004;46:524.
- Serkland L, Kusumoto FM: Pathophysiology of coronary artery disease. *Res Staff Phys* 2003;49:9.

### Enfermedad pericárdica

- Shabetai R: Pericardial effusion: Haemodynamic spectrum. *Heart* 2004;90:255.

## ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema extenso de conductos que llevan la sangre desde el corazón a los tejidos y de regreso al corazón. Toda la sangre fluye a través de los pulmones, pero la circulación sistémica está constituida por circuitos diferentes en paralelo (figura 11-1). Esto permite una amplia variación en el flujo sanguíneo sistémico regional sin cambio en el flujo sistémico total.

En la figura 11-2 se resumen las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos en los tejidos. Obsérvese que a medida que disminuye el diámetro de los vasos, aumenta la cantidad de los mismos en un cuerpo de tejido que se incrementa la superficie transversal total.

Todos los vasos sanguíneos están revestidos por una sola capa de células endoteliales. En conjunto, las células endoteliales constituyen un órgano vital que secreta sustancias, las cuales afectan el diámetro de los vasos y operan para el crecimiento, la reparación en caso de lesión y para la formación de nuevos vasos que llevan sangre a los tejidos en crecimiento.

### Vasos arteriales

La aorta, las grandes arterias y las arteriolas están constituidas por una capa exterior de tejido conectivo, la adventicia, una capa media de músculo liso, la media, y una

capa interna denominada ímbricada por (figura 11-2). El músculo está extensamente innervado por fibras nerviosas parasympáticas, las cuales tienen una función constrictrora. En algunos casos existe un anillo muscular linfoático de función vasoconstrictora en las arteriolas. Los vasos sanguíneos se clasifican en función de su tamaño y estructura (figura 11-2).

### Capilares

Las porciones terminales de las arteriolas, algunas veces denominadas metarteriolas, drenan en los capilares. La estructura de la corriente las arteriolas de los capilares están reguladas por los esfínteres precapilares de músculo liso. Se debate respecto a si las metarteriolas y los esfínteres están involucrados. Los capilares en sí están constituidos por sólo una capa de células endoteliales. En el exterior de estas células en ocasiones hay porciones que son células fibroscíticas de función desmenuada (figura 11-4). Los capilares se anastomosan extensamente, y aunque cada capilar mide sólo 5 a 9 unidades de diámetro, son tan numerosos que la superficie transversal total de los capilares suma aproximadamente 4 500 cm<sup>2</sup>.

Algunas sustancias cruzan las paredes capilares mediante transporte vesicular, proceso que involucra la endocitosis del plasma. El movimiento de las vesículas formadas en esta vía a través del citoplasma de la célula endotelial y la exocitosis en el lado tisular. Sin embargo,

## Trastornos cardiovasculares: enfermedad vascular

William F. Ganong, MD

En este capítulo se repasa la estructura y función normales del componente vascular del sistema cardiovascular y a continuación considera la fisiopatología de tres padecimientos frecuentes en la práctica de la medicina: aterosclerosis, hipertensión y estado de choque.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES VASCULARES

#### ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema cerrado de conductos que llevan la sangre desde el corazón a los tejidos y de regreso al corazón. Toda la sangre fluye a través de los pulmones, pero la circulación sistémica está constituida por circuitos diferentes en paralelo (figura 11-1). Esto permite una amplia variación en el flujo sanguíneo sistémico regional sin cambio en el flujo sistémico total.

En la figura 11-2 se resumen las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos en los humanos. Obsérvese que a medida que disminuye el diámetro de los vasos, aumenta la cantidad de los mismos en el cuerpo, de manera que se incrementa la superficie transversal total.

Todos los vasos sanguíneos están recubiertos por una sola capa de células endoteliales. En conjunto, las células endoteliales constituyen un órgano notable que secreta sustancias, las cuales afectan el diámetro de los vasos y ayudan para el crecimiento, la reparación en caso de lesiones y para la formación de nuevos vasos que llevan sangre a los tejidos en crecimiento.

#### Vasos arteriales

La aorta, las grandes arterias y las arteriolas están constituidas por una capa exterior de tejido conjuntivo, la adventicia; una capa media de músculo liso, la media; y una

capa interna, la íntima, que contiene una capa de células endoteliales y algo de tejido conjuntivo subendotelial. Las paredes de la aorta y de las grandes arterias contienen abundante tejido elástico, la mayor parte de éste concentrado en la lámina elástica interna, una banda notable entre la íntima y la media; y en otra banda, la lámina elástica externa, entre la media y la adventicia (figura 11-3). Los vasos se distienden por la fuerza de la expulsión cardíaca durante la sístole, y el tejido elástico permite que se recuperen el diámetro original durante la diástole. Esto conserva la presión diastólica y ayuda en el movimiento anterógrado de la sangre. Las paredes de las arteriolas contienen menos tejido elástico que las arterias, pero proporcionalmente más músculo liso (figura 11-2). El músculo está extensamente innervado por fibras nerviosas noradrenérgicas, las cuales tienen una función constrictora. En algunos casos existe una innervación colinérgica de función vasodilatadora. Las arterias y las arteriolas ofrecen una resistencia considerable al flujo sanguíneo y se les conoce como vasos de resistencia.

#### Capilares

Las porciones terminales de las arteriolas, algunas veces denominadas *metarteriolas*, drenan en los capilares. En la dirección de la corriente las aberturas de los capilares están rodeadas por los esfínteres precapilares de músculo liso. Se debate respecto a si las *metarteriolas* y los esfínteres están innervados. Los capilares en sí están constituidos por sólo una capa de células endoteliales. En el exterior de estas células en ocasionales hay pericitos que son células fibrosas de función desconocida (figura 11-4). Los capilares se anastomosan extensamente, y aunque cada capilar mide sólo 5 a 9  $\mu\text{m}$  de diámetro, son tan numerosos que la superficie transversal total de los capilares suma aproximadamente 4 500  $\text{cm}^2$ .

Algunas sustancias cruzan las paredes capilares mediante transporte vesicular, proceso que involucra la endocitosis del plasma, el movimiento de las vesículas formadas en esta vía a través del citoplasma de la célula endotelial, y la exocitosis en el lado tisular. Sin embargo,

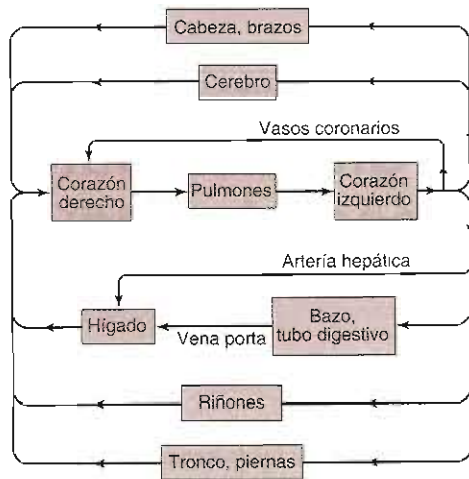


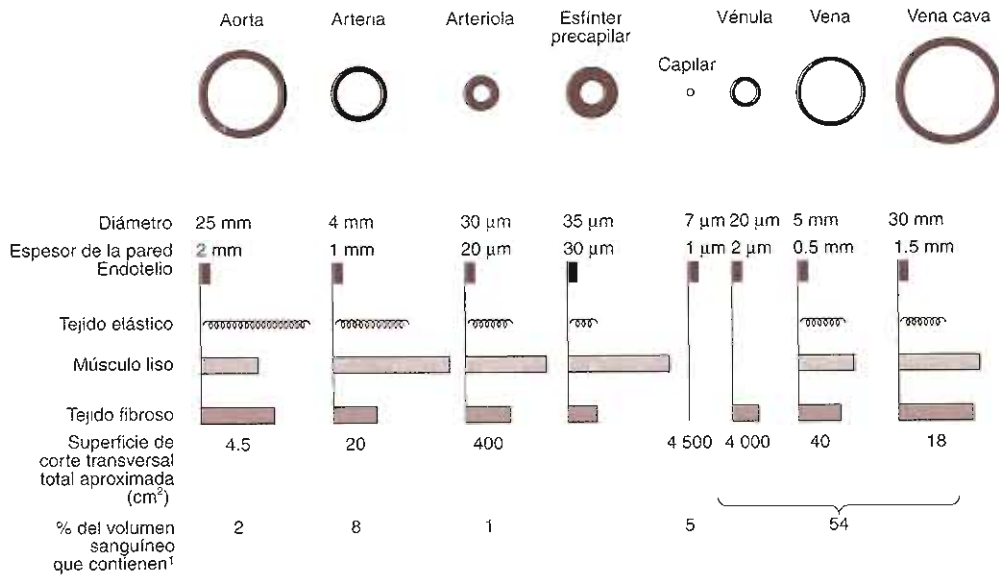
Figura 11-1. Esquema de la circulación en el adulto. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno. México.)

en esta modalidad se mueve relativamente poco material y la mayor parte del intercambio de líquido y solutos tiene lugar en las uniones entre las células endoteliales. En el hígado existen grandes brechas entre las células endoteliales (capítulo 14). En los tejidos endocrinos, el

intestino delgado y los riñones, todos ellos tejidos en los cuales existe un flujo masivo de material a través de las paredes capilares, el citoplasma de las células endoteliales se atenúa para formar brechas denominadas fenestraciones. Estas brechas parecen estar cerradas por una membrana discontinua, la cual permite el paso de sustancias con un diámetro aproximado de hasta 600 nm. En el músculo esquelético, el músculo cardiaco y muchos otros tejidos no existen fenestraciones, pero las uniones entre las células endoteliales permiten el paso de sustancias con hasta 10 nm de diámetro. Finalmente, en los capilares encefálicos existen uniones estrechas entre las células endoteliales. Estas uniones estrechas permiten muy poco transporte pasivo y son un componente crucial de la barrera hematoencefálica. El agua y el CO<sub>2</sub> ingresan al encéfalo con facilidad, pero el movimiento de la mayor parte de las demás sustancias hacia el interior y hacia el exterior del tejido encefálico se realiza principalmente en la vía de las proteínas de transporte en las células endoteliales.

**Vénulas y venas**

Las vénulas son muy similares a los capilares; tienen aproximadamente 20 µm de diámetro y la superficie transversal total se aproxima a 4 000 cm<sup>2</sup>. Las vénulas drenan en venas que tienen cantidades modestas de músculo liso y de tejido elástico en unas paredes relativamente delgadas con un diámetro promedio de 5 mm. Las venas drenan en las venas cavas superior e inferior.



<sup>1</sup> En vasos sistémicos. Se presenta 12% adicional en el corazón y 18% en la circulación pulmonar.

Figura 11-2. Características de los vasos sanguíneos sistémicos. Los cortes transversales no están dibujados a escala debido al enorme intervalo en el tamaño desde la aorta y la vena cava hasta los capilares. (Modificada y reproducida con autorización de Burton AC: Relationship of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev* 1954;34:619.)

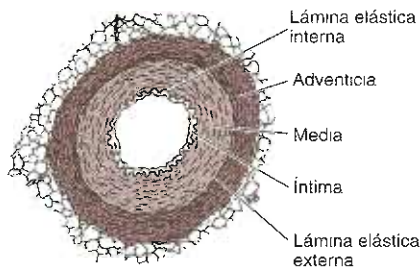


Figura 11-3. Corte transversal de una pequeña arteria. (Modificada y reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Estas, a su vez, lo hacen en la aurícula derecha del corazón. Las paredes de las venas, a diferencia de las existentes en las arterias y las arteriolas, se distienden con facilidad y pueden expandirse para contener más sangre sin mucho incremento en la presión intravascular. Por tanto, se les conoce como los vasos de capacitancia. Están inervadas y el músculo liso que contienen puede contraerse en respuesta a la estimulación noradrenérgica, para empujar la sangre hacia el corazón y el lado arterial de la circulación. La íntima de las venas de las piernas tiene las válvulas venosas que evitan el flujo retrógrado.

### Linfáticos

Los vasos linfáticos menores están constituidos por tubos endoteliales. Al parecer el líquido ingresa en ellos a través de uniones laxas entre las células endoteliales. Los linfáticos drenan en tubos endoteliales más gruesos que tienen válvulas y paredes contráctiles con músculo liso, de manera que el líquido contenido en ellos se mueve en dirección central. Los linfáticos centrales drenan en las venas subclavias derecha e izquierda. De esta

manera, el sistema linfático drena el exceso de líquido en los tejidos de regreso al sistema vascular.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué consisten las diferencias en la pared a una arteriola respecto a una arteria?
2. ¿En qué estriban las modalidades de transporte a través de la pared capilar? ¿En cuál órgano es mayor el transporte?
3. ¿Por qué se les denomina a las venas vasos de capacitancia?

## FISIOLOGÍA

### Consideraciones biofísicas

En cualquier sistema constituido por una bomba y un sistema cerrado de tubos como el corazón y los vasos sanguíneos, la presión es proporcional a la cantidad de líquido bombeado a los tubos multiplicada por la resistencia al flujo dentro de los tubos.

$$\text{Presión} = \text{Flujo} \times \text{Resistencia}$$

En el sistema cardiovascular esto se traduce en:

$$\text{Presión} = \text{Gasto cardíaco} \times \text{Resistencia}$$

Por tanto, la presión arterial se incrementa cuando aumenta el gasto cardíaco o cuando disminuye el diámetro de los vasos sanguíneos (principalmente en las arteriolas).

El flujo en los vasos sanguíneos es laminar, es decir, una capa infinitamente delgada inmediata a la pared del vaso no se mueve, la capa siguiente se mueve lentamente

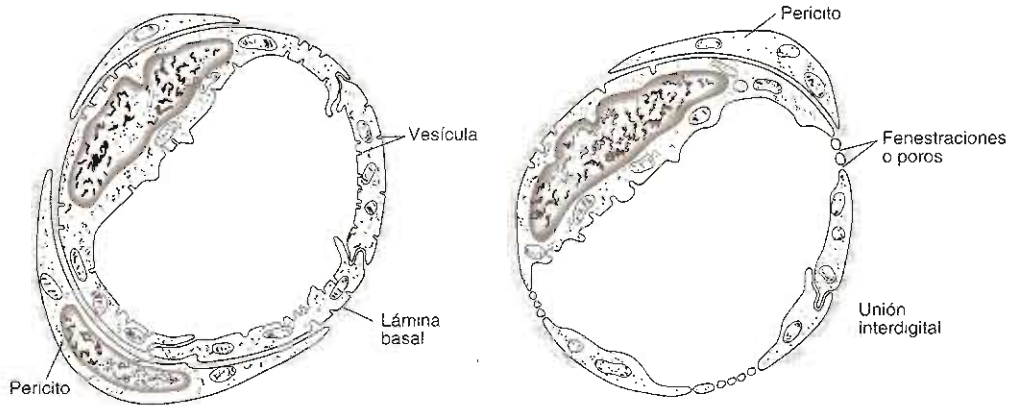


Figura 11-4. Cortes transversales de capilares. Izquierda: Capilar de tipo continuo presente en el músculo esquelético. Derecha: Capilar de tipo fenestrado. (Reproducida con autorización de Fawcett DW: *Bloom and Fawcett, Textbook of Histology*, 11th ed. Saunders, 1986.)

te, y la capa siguiente se mueve con más rapidez, con el flujo más rápido en el centro. Por lo general el flujo se da con suavidad y no genera sonido alguno. Sin embargo, al acelerar el flujo éste se hace turbulento una vez que se alcanza una velocidad crítica. Las constricciones de los vasos sanguíneos o de una válvula del corazón producen un flujo más rápido en la región constreñida debido al incremento de la energía cinética del flujo y a la disminución de la energía potencial (principio de Bernoulli). Por tanto, la velocidad crítica se alcanza más a menudo. La turbulencia produce un sonido. El médico examinador escucha este sonido a través del estetoscopio como un soplo o murmullo. Los dos términos se utilizan con frecuencia intercambiables, aunque el término "soplo" se aplica más al sonido escuchado sobre el corazón y el de "murmullo" al escuchado sobre los vasos sanguíneos. Otro ejemplo lo constituyen los ruidos de Korotkoff escuchados sobre una arteria por abajo del manguillo de presión arterial (véase adelante).

Los factores principales que determinan el flujo en un vaso sanguíneo corresponden a la diferencia de presión entre los dos extremos, el radio del vaso y la viscosidad de la sangre. La interrelación se puede expresar de manera matemática por la fórmula de Poiseuille-Hagen:

$$F = (P_A - P_B) \times \left(\frac{\pi}{8}\right) \times \left(\frac{1}{\eta}\right) \times \left(\frac{r^4}{L}\right)$$

donde:

F = flujo  
 $P_A - P_B$  = diferencia de presión entre los dos extremos del tubo  
 $\eta$  = viscosidad  
 $r$  = radio del tubo  
 $L$  = longitud del tubo

De aquí que el flujo sea igual a la diferencia de presión dividida por la resistencia (R).

$$R = \frac{8\eta L}{\pi r^4}$$

Obsérvese que el flujo varía directamente y la presión inversamente con la cuarta potencia del radio del vaso. Esto explica que cambios pequeños en el diámetro de las arteriolas, los principales vasos de resistencia, produzcan grandes cambios en la presión. Por ejemplo, con el doble del radio de un vaso, la resistencia disminuye a 6% del valor previo. A la inversa, una disminución pequeña en el diámetro arterial produce un incremento notable en la presión. La viscosidad también tiene un efecto, pero excepto con valores muy altos o muy bajos, el efecto es pequeño. La viscosidad es grande en la policitemia y escasa en la anemia.

La interrelación entre la presión de distensión y la tensión de la pared se muestra en la figura 11-5. Esta interrelación se denomina ley de Laplace. Establece que la

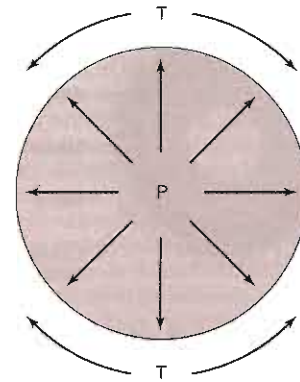


Figura 11-5. Ley de Laplace. En un objeto hueco (víscera, vaso sanguíneo, etc.) la presión de distensión (P) equivale a la tensión mural (T). (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22th ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tensión de la pared en una víscera hueca (T) es igual al producto de la presión transmural (P) y el radio (r), dividido entre el grosor de la pared (w):

$$T = \frac{Pr}{w}$$

En las estructuras de pared delgada el grosor de la pared es despreciable, pero en las estructuras como las arterias se convierte en un factor importante. La presión transmural corresponde a la presión en el interior de la víscera menos la presión en el exterior de la víscera, pero en el cuerpo humano esta última es despreciable. Por tanto, en una concavidad viscosa distensible, la presión transmural en equilibrio es igual a la tensión de la pared dividida entre los dos radios principales de la curvatura del objeto ( $r_1$  y  $r_2$ ):

$$P = T \left( \frac{1}{r_1} + \frac{1}{r_2} \right)$$

La operación de esta ley en los pulmones se comenta en el capítulo 9. En un cilindro como un vaso sanguíneo, uno de los radios es infinito, de aquí que:

$$P = \frac{T}{r}$$

Por tanto, mientras menor sea el radio del vaso, menor será la tensión de la pared necesaria para equilibrar la presión de distensión. Por ejemplo, la tensión mural en la aorta es de aproximadamente 170 000 dinas/cm, en tanto que en los capilares es de alrededor de 16 dinas/cm. Esto explica porque los capilares de paredes delgadas y delicadas no se colapsan. La ley de Laplace también se aplica al corazón. Con el corazón dilatado se debe desarrollar más tensión mural para funcionar. Como consecuencia, se incrementa el trabajo del corazón.

Con estos principios y la figura 11-2 en mente, más el hecho de que el sitio principal de resistencia vascular

corresponde a las arteriolas, se pueden comprender las presiones en varias partes del sistema vascular (figura 11-6), así como la velocidad del flujo en ellas. Las presiones sistólica y diastólica en la aorta y en las grandes arterias son estables, y existe una gran presión de pulso. La presión normal es de aproximadamente 120/80 mm Hg en los adultos jóvenes saludables. En las arteriolas se presenta una disminución rápida, de manera que la presión a la entrada de los capilares es de aproximadamente 37 mm Hg y ha desaparecido la presión de pulso. Al final de los capilares es de unos 17 mm Hg y en el sistema venoso disminuye de manera sostenida hasta cerca de 5 mm Hg a la entrada de las venas cavas en la aurícula derecha. La velocidad disminuye en las arteriolas, es lenta en los capilares debido a la superficie transversal total y de nuevo se incrementa en las grandes venas.

Por supuesto que las presiones mencionadas antes corresponden a las registradas con las personas en decúbito. En la posición de pie, la presión en las arterias y en las venas se incrementa, debido al peso de la sangre, en 0.77 mm Hg por cada centímetro debajo del corazón en que se realice la medición; y se presenta un descenso correlativo de 0.77 mm Hg por cada centímetro por arriba del corazón. Por tanto, con una presión arterial promedio de 100 mm Hg a nivel del corazón, la presión arterial promedio en una gran arteria del pie de una persona de tamaño promedio en posición erecta, resulta de aproximadamente 180 mm Hg; y en la cabeza de alrededor de 62 mm Hg.

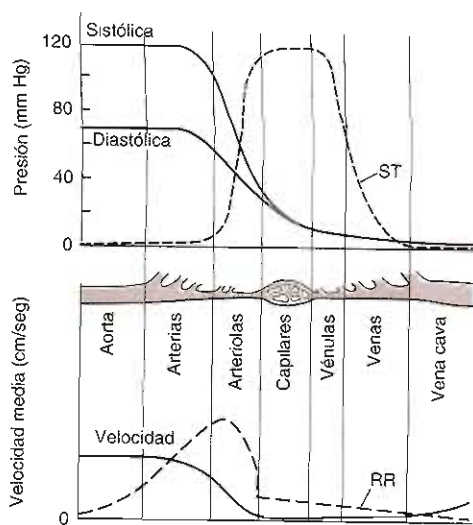


Figura 11-6. Diagrama de los cambios en la presión y la velocidad de la sangre a través de la circulación sistémica. (ST, superficie total transversal de los vasos, la cual se incrementa desde 4.5 cm<sup>2</sup> en la aorta hasta 4 500 cm<sup>2</sup> en los capilares [figura 11-2]; RR, resistencia relativa, la cual es mayor en las arteriolas.) (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

## Medición de la presión arterial

La presión arterial se puede medir directamente mediante la inserción de una aguja en la arteria. Opcionalmente se puede medir mediante el método auscultatorio. El conocido manguillo inflable unido a un manómetro se coloca alrededor de la parte superior del brazo a nivel del corazón y se coloca un estetoscopio sobre la arteria braquial por debajo del manguillo. Éste se infla hasta bien arriba de la presión sistólica presunta y en seguida se desinfla con lentitud. En el punto de la presión sistólica se escucha un sonido ligero y opaco que corresponde a la primera sangre que pasa por debajo del manguillo. Conforme se disminuye la presión del manguillo, el sonido se hace más intenso, en seguida se hace mate y apagado antes de desaparecer. Éstos son los ruidos de Korotkoff, producidos por el flujo turbulento en la arteria braquial. El cambio de un sonido agudo a uno apagado tiene lugar cuando la sangre pasa por primera vez continuamente bajo el manguillo, incluso a pesar de que la arteria todavía está parcialmente constreñida. El flujo continuo tiene una calidad auditiva diferente del flujo interrumpido. Por último, el sonido desaparece en la presión diastólica. Sin embargo, la presión diastólica medida en la arteria braquial directamente con un catéter se correlaciona bien con la desaparición del sonido en los adultos normales, pero en los niños y después del ejercicio se correlaciona mejor con el cambio a un sonido apagado.

Los manómetros usados para medir la presión arterial y otras presiones han utilizado en forma clásica una columna de mercurio. Sin embargo, éste es tóxico, los equipos aneroides eléctricos que en la actualidad existen son por lo menos tan precisos, si no es que más. En consecuencia, los manómetros de mercurio están prohibidos en los Países Bajos, en Escandinavia y en muchos centros de salud en EUA, entre ellos, la Clínica Mayo. Las presiones continuarán expresándose, sin duda, en milímetros de mercurio en muchos lugares, pero se medirán con manómetros que no contengan mercurio.

## Presión arterial normal

En los adultos jóvenes saludables la presión arterial en la arteria braquial a nivel del corazón es de 120/80 mm Hg. La presión se afecta con muchos factores, incluso la emoción y la ansiedad, y en algunas personas la presión arterial es mayor cuando la mide un médico en la clínica que durante las actividades domésticas normales ("hipertensión de bata blanca"). En condiciones normales, las presiones sistólica y diastólica caen hasta 20 mm Hg durante el sueño. Por tanto, los sujetos normales se denominan "depresores". En personas con hipertensión, el descenso durante el sueño disminuye o desaparece, los hipertensos son "no depresores".

Existe un acuerdo general de que la presión arterial se eleva conforme avanza la edad, pero hay cierta incertidumbre sobre la magnitud de este incremento porque la hipertensión es una enfermedad frecuente cuya incidencia aumenta con la edad. Sin embargo, los individuos con presión arterial sistólica < 120 mm Hg de los 50 a

60 años nunca desarrollan hipertensión clínica, aunque tengan presiones sistólicas que se eleven durante toda su vida (figura 11-7). Esta elevación puede ser la aproximación más cercana a la elevación en individuos normales. Los pacientes con hipertensión leve no tratada muestran una significativa elevación más rápida en la presión sistólica. En ambos grupos, la presión diastólica también se eleva, pero empieza a bajar en la edad mediana en tanto se incrementa la rigidez de las arterias. En consecuencia, la presión de pulso se eleva conforme avanza la edad.

Es interesante que las cifras de presión sistólica y diastólica sean menores en las mujeres jóvenes que en los varones jóvenes hasta los 55 a 65 años de edad, después de lo cual se vuelven similares. Ya que existe una relación positiva entre la presión arterial y la incidencia de infartos del miocardio y enfermedades vasculares cerebrales (véase adelante), la presión arterial más baja en las

mujeres premenopáusicas puede ser una razón por la que las mujeres viven más tiempo, en promedio, que los varones.

### Circulación capilar

La velocidad del flujo sanguíneo disminuye en los capilares debido a que, si bien el diámetro de un vaso es pequeño, existe una gran superficie transversal. Es en el lecho capilar donde los nutrientes abandonan la circulación y los desperdicios ingresan en ésta. Las fuerzas productoras del movimiento del soluto y del solvente a través de las paredes capilares se denominan fuerzas de Starling en honor al fisiólogo quien las describió y analizó su función por primera vez. Son la diferencia de presión hidrostática a través de la pared capilar (presión capilar menos presión tisular) y el gradiente de presión os-

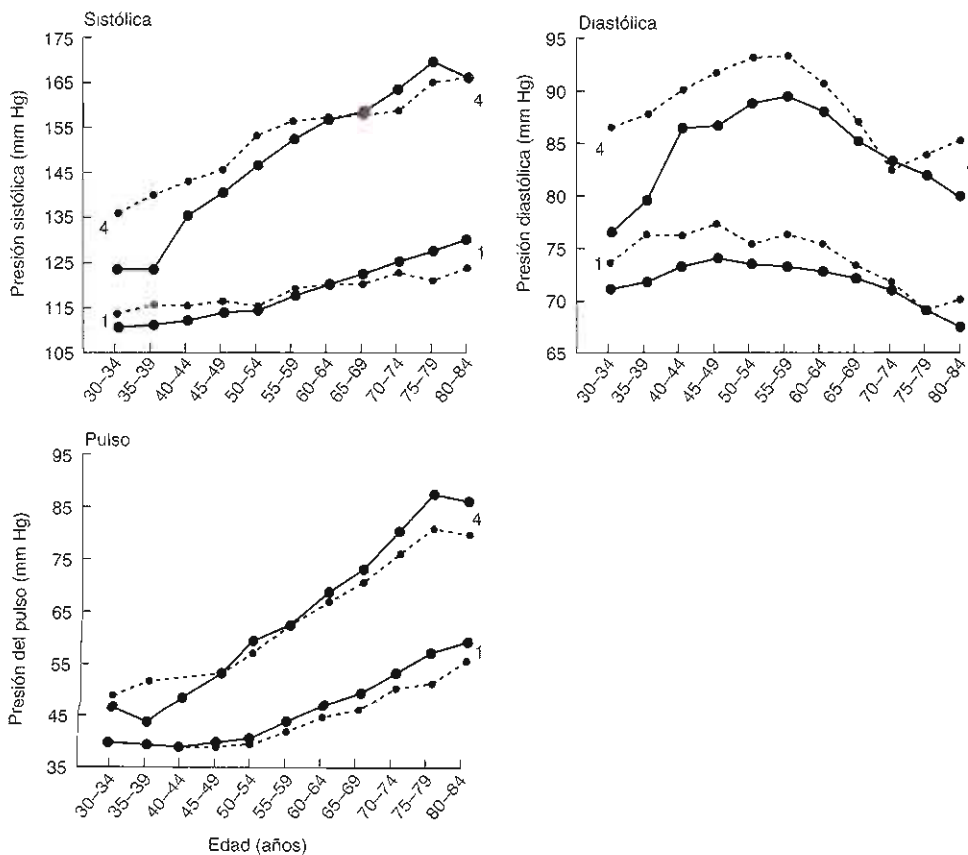


Figura 11-7. Efectos de la edad y género en los componentes sistólicos, diastólicos y del pulso de la presión arterial en humanos. Los datos son de un gran grupo de individuos que se estudiaron cada dos años durante toda su vida adulta. Grupo 1: individuos que tuvieron presiones arteriales sistólicas < 120 mm Hg de los 50 a 60 años de edad. Grupo 4: individuos que tuvieron presiones arteriales sistólicas  $\geq$  160 mm Hg de los 50 a 60 años y no habían recibido tratamiento para hipertensión (p. ej., individuos con hipertensión leve, no tratada). Los valores de las mujeres están representados por las líneas continuas negras, los de los varones con las líneas punteadas de color. (Modificada y reproducida con autorización de Franklin SS *et al.*: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. *The Framingham Heart Study. Circulation* 1997;96:308.)

mótica a través de la pared capilar (presión oncótica capilar menos presión oncótica tisular). El gradiente de presión disminuye hacia el exterior debido a la menor presión tisular, y el gradiente oncótico resulta hacia el interior debido a que las grandes moléculas en la sangre no cruzan la pared capilar. Obviamente que la mayor parte del movimiento neto de la sustancia al exterior de un capilar clásico tiene lugar en el extremo arteriolar de éste donde la presión es de aproximadamente 37 mm Hg (figura 11-8). Por otra parte, el gradiente de presión oncótica dirigido hacia adentro es mayor en el extremo venular debido a que durante el tránsito capilar el líquido ingresa a los tejidos y las partículas osmóticamente activas están más concentradas en el extremo venular. Por tanto, en el extremo arteriolar el flujo neto es hacia el exterior del capilar y hacia el interior de éste en el extremo venular. Cualquier exceso de soluto y solvente en el tejido se recoge por los vasos linfáticos y se mueve hacia la circulación venosa mediante los conductos linfáticos principales. En los linfáticos pequeños el flujo se realiza de manera pasiva, pero en los conductos linfáticos mayores existen válvulas y contracciones parietales.

## REGULACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Si se considera la naturaleza vital del sistema cardiovascular en la conservación del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales y en el ajuste de dicho flujo de manera que aumente en los tejidos activos y disminuya en los inactivos, no es de sorprender que hayan evolucionado múltiples mecanismos reguladores cardiovasculares. Los ajustes cardiovasculares se efectúan mediante la modificación del gasto de la bomba (el corazón), cambio en el diámetro de los vasos de resistencia (sobre todo las arteriolas), y modificación en la cantidad de sangre almacenada en los vasos de capacitancia (las venas).

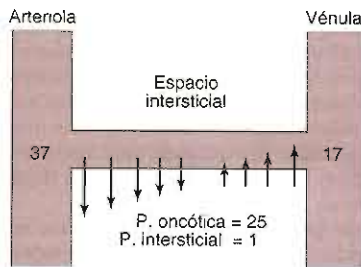


Figura 11-8. Representación esquemática de los gradientes de presión a través de la pared de un capilar muscular. Las cifras en los extremos arteriolar y venular del capilar corresponden a las presiones hidrostáticas en milímetros de mercurio en dichas localizaciones. Las flechas indican la magnitud y dirección aproximadas del movimiento del líquido. En este ejemplo la presión diferencial en el extremo arteriolar del capilar es de 11 mm Hg ((37-1)-25) hacia el exterior; en el extremo opuesto es de 9 mm Hg (25-(17-1)) hacia el interior. Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español Editorial El Manual Moderno, México.)

La regulación del gasto cardíaco se comenta en el capítulo 10. El calibre de las arteriolas se regula con metabolitos vasodilatadores producidos en los tejidos activos metabólicamente mediante el proceso de autorregulación; diversas sustancias vasorreguladoras producidas por las células endoteliales; las hormonas vasoactivas circulantes, y un sistema de nervios vasomotores en los vasos sanguíneos y en el corazón. La descarga en los nervios vasomotores se regula en una modalidad de retroalimentación mediante el seno carotídeo y los barorreceptores del cayado aórtico, los cuales vigilan la presión en las arterias (sistema barorreceptor de alta presión), y barorreceptores en las aurículas cardíacas y en las grandes venas (sistema barorreceptor de baja presión).

## Metabolitos vasodilatadores

Diversos cambios metabólicos que tienen lugar en los tejidos activos producen sustancias que dilatan los vasos que suministran a los tejidos. Esto ayuda a asegurar el mayor flujo sanguíneo necesario para apoyar el incremento de la actividad tisular. El  $\text{CO}_2$  es un vasodilatador importante. Otro es el  $\text{K}^+$  y la adenosina dilata los vasos sanguíneos en algunos tejidos. Además, el aumento de la temperatura y la disminución del pH que acontecen en algunos tejidos metabólicamente activos tienen un efecto vasodilatador.

## Autorregulación

Muchos tejidos poseen la capacidad de conservar un flujo sanguíneo relativamente constante durante los cambios en la presión de perfusión; este proceso se denomina autorregulación. No se ha establecido la base fisiológica de la autorregulación. Un factor es la respuesta miogénica al estiramiento del músculo liso en las arteriolas; conforme la presión en el interior de los vasos aumenta, el músculo liso se estira y la respuesta de éste consiste en la contracción. El músculo liso se contrae en ausencia de inervación extrínseca. Otro factor puede corresponder a la acumulación de metabolitos vasodilatadores; con la disminución del flujo hacia un tejido, los metabolitos no se lavan y se acumulan incluso en ausencia de mayor actividad.

## Sustancias secretadas por el endotelio

Los vasos sanguíneos están recubiertos por una capa continua de células endoteliales, y éstas tienen una participación vital en la regulación de la función vascular. Responden a los cambios en el flujo (fuerzas de fricción), al estiramiento, a diversas sustancias circulantes y los mediadores inflamatorios. En respuesta a estos estímulos secretan sustancias reguladoras del crecimiento y vasoactivas. Los factores del crecimiento regulan el desarrollo vascular y tienen importancia en diversas enfermedades. Las sustancias vasoactivas producidas por el endotelio por lo general actúan en una modalidad paracrina para regular el tono vascular local. Entre estas sustancias se incluyen las prostaglandinas como la prostaciclina y también los tromboxanos, el óxido nítrico y las endotelinas.



### A. Prostaglandinas y tromboxanos

La prostaciclina se produce por las células endoteliales y el tromboxano  $A_2$  por las plaquetas a partir del precursor común, el ácido araquidónico. El tromboxano  $A_2$  produce agregación plaquetaria y vasoconstricción, en tanto que la prostaciclina promueve la vasodilatación. El equilibrio entre las dos es uno de los mecanismos favorecedores de la vasoconstricción local y la formación de coágulo en los sitios de lesión vascular al tiempo que se evita la extensión del coágulo y de esta manera se conserva el flujo normal en la vecindad de las partes lesionadas. El equilibrio entre el tromboxano  $A_2$  plaquetario y la prostaciclina endotelial se puede cambiar mediante la administración de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico. El tromboxano  $A_2$  y la prostaciclina se producen a partir del ácido araquidónico en la vía de la ciclooxigenasa. El ácido acetilsalicílico produce la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa. Sin embargo, las células endoteliales producen más ciclooxigenasa en el lapso de unas cuantas horas, en tanto que las plaquetas circulantes no lo hacen, y la nueva ciclooxigenasa proveniente de las plaquetas aparece sólo conforme entran a la circulación nuevas plaquetas en el transcurso de los días. Por tanto, la administración crónica de pequeñas dosis de ácido acetilsalicílico disminuye la coagulación intravascular durante periodos prolongados, y es de utilidad para la prevención de los infartos del miocardio, la angina inestable, los ataques transitorios de isquemia y el evento vascular cerebral.

### B. Óxido nítrico

La primera vez que se sospechó la producción de un potente vasodilatador por las células endoteliales fue cuando se observó que el retiro del endotelio en los anillos de tejido arterial convertía la respuesta dilatadora normal a la acetilcolina, en una respuesta presora. El agente responsable se denominó primero factor relajante derivado del endotelio, pero ahora se conoce como óxido nítrico (NO). El NO se produce a partir de la arginina (figura 11-9) en una reacción catalizada por el óxido nítrico sintasa (NOS). Se han clonado tres variantes de la NOS: la NOS1, presente en el sistema nervioso; la NOS2 presente en los macrófagos y en las células inmunitarias vinculadas; y la NOS3, presente en las células endoteliales. La NOS1 y la NOS3 se activan mediante agentes que incrementan el  $Ca^{2+}$  intracelular, incluso los vasodilatadores acetilcolina y bradicinina; en tanto que la NOS2 se activa mediante las citocinas. El NO formado en las células endoteliales difunde hacia las células adyacentes del músculo liso vascular, en las cuales activa la guanilil ciclasa soluble para producir monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) (figura 11-9). El GMP cíclico media la relajación del músculo liso vascular.

Los vasodilatadores que actúan en la vía del NO *in vivo* incluyen, además de la acetilcolina y la bradicinina, al polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), la sustancia P y algunos otros polipéptidos. Además, diversas sustancias productoras de vasoconstricción *in vivo* podrían tener un efecto constrictor mucho mayor si no liberaran de manera simultánea NO. Por tanto, el NO es el principal regulador local del flujo sanguíneo. Su amplia participación

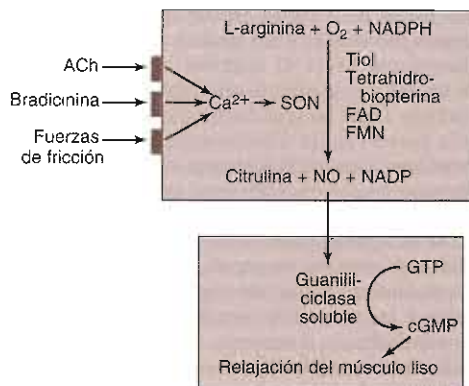


Figura 11-9. La síntesis del óxido nítrico (NO) a partir de la arginina en las células endoteliales y la acción de éste en las vías de la estimulación de guanilil ciclasa soluble y de la generación de cGMP para producir la relajación en las células de músculo liso vasculares. La variante endotelial de óxido nítrico sintasa (NOS) se activa mediante el aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular, y el incremento en el  $Ca^{2+}$  lo producen la acetilcolina (ACh), la bradicinina o las fuerzas de corte que actúan sobre la membrana celular. El tío, la tetrahydrobiopterina, el dinucleótido de adenina y flavina (FAD) y el mononucleótido de flavina (FMN) constituyen cofactores necesarios. GTP, trifosfato de adenina. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

en la regulación del sistema vascular se indica por el hecho de que la infusión de aminoácidos análogos de la arginina inhibidores de la NOS producen aumento de la presión arterial. Por tanto, al parecer la NOS actúa en una modalidad crónica para conservar la dilatación del sistema vascular.

El NO es en gran parte responsable de la hiperemia reactiva, la vasodilatación y el incremento del flujo sanguíneo que tienen lugar en los tejidos y en los órganos después de retirar una obstrucción transitoria del flujo sanguíneo. Esto se puede observar en el antebrazo después de la oclusión del suministro sanguíneo por abajo del codo, y puede cuantificarse mediante la medición de volumen del antebrazo en la pletismografía. La vasodilatación dependiente del NO también puede medirse en la clínica mediante la determinación de la respuesta en la dilatación a dosis graduales de acetilcolina inyectada por vía intraarterial.

El NO se presenta en muchos tejidos, además del sistema vascular. Su función en algunos de estos tejidos se comenta en otros capítulos de este libro.

### C. Endotelinas

Las células endoteliales también producen endotelina 1 (ET-1), el vasoconstrictor más poderoso conocido hasta ahora. En los mamíferos se han identificado tres endotelinas estrechamente vinculadas: la ET-1, la endotelina 2 (ET-2) y la endotelina 3 (ET-3). Todas son polipéptidos vinculados con la sarafotoxinas, polipéptidos presentes en los venenos de serpientes. Contienen 21 residuos aminoácidos y dos puentes

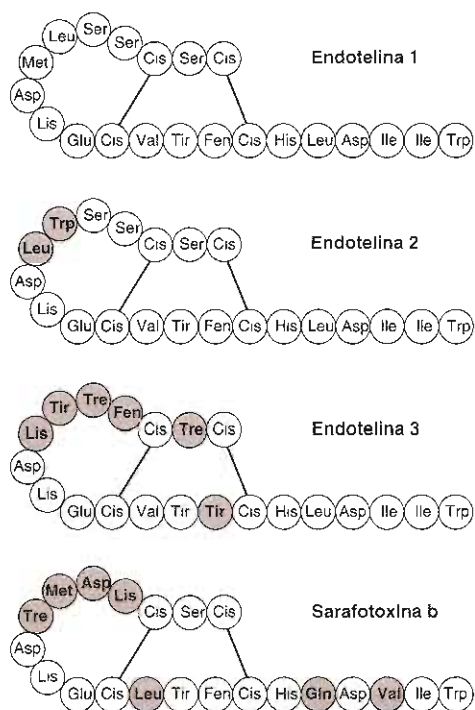


Figura 11-10. Estructura de las endotelinas humanas y de las sarafotoxinas en un veneno de serpiente. Los residuos aminoácidos que difieren respecto a la endotelina 1 se muestran coloridos. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

disulfuro (figura 11-10). Al parecer todas se liberan a partir de prohormonas mayores (endotelinas grandes) mediante enzimas convertidoras de endotelina. La ET-2 y la ET-3 se presentan en el intestino y los riñones; y la ET-3 en el encéfalo. No se han establecido las funciones que tienen en tales órganos. Algo de la ET-1 producida en las células endoteliales ingresa a la circulación, pero la mayor parte difunde hacia el músculo liso vecino. Por tanto, la ET-1 es principalmente un vasoconstrictor local con acción paracrina.

### Hormonas circulantes que afectan el músculo liso vascular

Las hormonas en la circulación con efectos generales sobre el sistema vascular incluyen vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Las principales vasoconstrictoras corresponden a la noradrenalina y a la adrenalina (capítulo 12), la vasopresina (capítulo 19) y la angiotensina II (capítulo 21). Las principales vasodilatadoras corresponden al péptido intestinal vasoactivo (VIP, capítulo 13), las cininas y los péptidos natriuréticos.

#### A. Cininas

Las cininas son dos polipéptidos interrelacionados denominados bradiginina y lisilbradiginina (figura 11-11). El

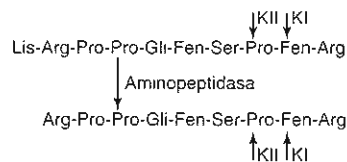


Figura 11-11. Cininas. La lisilbradiginina (arriba) se puede convertir en bradiginina (abajo) mediante la aminopeptidasa. Los péptidos se inactivan mediante la cininasa I (KI) o la cininasa II (KII) en los sitios indicados por las flechas cortas. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

deca péptido lisilbradiginina se puede convertir en el nonapéptido bradiginina mediante aminopeptidasa. Ambas se pueden metabolizar a fragmentos inactivos mediante la carboxipeptidasa cininasa I, o la dipeptidilcarboxipeptidasa cininasa II. La cininasa II y la enzima convertidora de angiotensina constituyen la misma enzima, de manera que la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina para el tratamiento de la hipertensión o de la insuficiencia cardíaca incrementa las cininas plasmáticas y tisulares.

Las cininas se forman a partir de dos cininógenos: el cininógeno de alto peso molecular (HMW) y el cininógeno de bajo peso molecular (LMW). Estas proteínas precursoras de la cinina son productos de sólo un gen generadas mediante "enlace" alterno. Las proteasas responsables de la escisión de los cininógenos se denominan calicreínas, una familia de enzimas codificadas en los humanos por tres genes situados en el cromosoma 19.

La lisilbradiginina y la bradiginina son principalmente hormonas tisulares producidas, por ejemplo, por los riñones y glándulas activas, pero también se encuentran cantidades pequeñas en la sangre circulante. Actúan sobre dos receptores, el B<sub>1</sub> y el B<sub>2</sub>, ambos acoplados a proteínas G. Las cininas incrementan el flujo sanguíneo de las glándulas secretoras activas mediante la producción de vasodilatación, e inyectadas por vía sistémica son vasodilatadores relativamente potentes.

#### B. Hormonas natriuréticas

El péptido natriurético auricular (ANP) consiste en un polipéptido de 28 residuos de aminoácidos secretado en las aurículas durante el estiramiento de los miocitos auriculares. En los humanos también se presenta el péptido natriurético encefálico (BNP) se aisló originalmente del cerebro de animales experimentales, pero en los humanos es secretado por los miocitos ventriculares y se conoce en forma común como péptido natriurético tipo β. El CNP, un tercer tipo de péptido natriurético, también se encuentra en los humanos. Estos péptidos producen natriuresis, probablemente mediante el incremento de la velocidad de filtración glomerular, y esto, a su vez, produce excreción de sal y de agua, lo cual disminuye el volumen sanguíneo y alivia el estiramiento de los miocitos auriculares. Antagonizan los efectos presores de la angiotensina II y de otras hormonas presoras. Actúan me-

dante el incremento del cGMP intracelular. Todos poseen actividad vasodilatadora, pero al parecer el CNP difiere por tener mayor efecto sobre las venas que sobre las arteriolas. No se ha establecido su función. Sin embargo, sus niveles circulantes están aumentados en la insuficiencia cardíaca congestiva, y hay un aumento de uso de la medición del péptido natriurético tipo- $\beta$  circulante para el diagnóstico diferencial y la evaluación de la insuficiencia cardíaca. Los tres péptidos natriuréticos se encuentran en diversos tejidos además del corazón.

En la circulación existe una hormona natriurética adicional, la cual actúa mediante la inhibición de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa (adenosin trifosfatasa), pero esta hormona incrementa la presión arterial en vez de disminuirla. Se dispone de evidencia importante respecto a que dicha hormona en realidad corresponde a la ouabaina y que su secreción la realizan las glándulas suprarrenales.

### Control neural en la vía del sistema simpático vasomotor

En el cuadro 11-1 se resumen los factores que afectan el calibre de las arteriolas en el cuerpo y, de esta manera, la resistencia periférica y el flujo sanguíneo tisular. Esta lista incluye los factores comentados antes más unos cuantos polipéptidos adicionales con efectos menores o especiales. También incluye el control de la presión arterial mediante nervios simpáticos vasomotores, noradrenérgicos y en algunos casos colinérgicos, hacia las arteriolas. Además de la extensa inervación hacia los vasos de resistencia, existe una inervación moderada de los vasos de capacitancia.

La descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos produce constricción de las arteriolas inervadas por dichos nervios, y con la descarga general, en vez de local, se presenta un incremento en la presión arterial. Además, la descarga de los nervios simpáticos noradrenérgicos que inervan el corazón incrementa la presión arterial al aumentar la fuerza y la frecuencia de la contracción cardíaca (efectos inotrópico y cronotrópico), y aumentar el volumen por latido y el gasto cardíaco. La estimulación noradrenérgica también inhibe el efecto de la estimulación vagal, la cual normalmente enlentece el corazón y disminuye el gasto cardíaco.

El principal control de la descarga vasomotora consiste en la regulación por retroalimentación en la vía de los barorreceptores en las porciones de alta y baja presiones del sistema circulatorio (figura 11-12). Los barorreceptores consisten en terminales nerviosas sensibles al estiramiento localizadas en los senos carotídeos y en el arco aórtico del lado arterial, así como en las paredes de las grandes venas y de la aurícula cardíaca en el lado venoso. Las fibras nerviosas envían impulsos a través de los nervios IX y X hacia el bulbo raquídeo, en el cual las fibras terminan en el núcleo del tracto solitario (figura 11-13). A partir de éste, neuronas de segundo orden pasan a la porción caudal del bulbo raquídeo ventrolateral y porciones circundantes. Desde aquí, las neuronas de tercer orden pasan a la parte rostral del bulbo raquídeo

**Cuadro 11-1. Resumen de los factores que afectan el calibre de las arteriolas**

#### Constricción

##### Factores locales

- Disminución local de la temperatura
- Autorregulación
- Serotonina liberada localmente por las plaquetas

##### Producción de las células endoteliales

- Endotelina 1

##### Hormonas

- Noradrenalina
- Adrenalina (con excepción del músculo esquelético y el hígado)
- Arginina vasopresina
- Angiotensina II
- Inhibidor circulante de la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa
- Neuropéptido

##### Control neural

- Aumento de la descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos

#### Dilatación

##### Factores locales

- Aumento de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{K}^+$ , adenosina, lactato
- Disminución del  $\text{O}_2$
- Disminución del pH local
- Aumento de la temperatura local
- Productos de células endoteliales
- Óxido nítrico

##### Hormonas

- Péptido intestinal vasoactivo
- CGRP $\alpha$  (péptido relacionado con el gen de la calcitonina en su variante  $\alpha$ )
- Sustancia P
- Histamina
- Cininas
- Péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP)
- Adrenalina en el músculo esquelético y el hígado

##### Control nervioso

- Activación de fibras colinérgicas dilatadoras hacia el músculo esquelético
- Disminución de la descarga de los nervios vasomotores noradrenérgicos

ventrolateral; sitio en el cual se localizan los cuerpos celulares de las neuronas que controlan la presión arterial. Los axones de estas neuronas descienden en el cordón gris intermediolateral de la médula espinal e inervan los cuerpos celulares de las neuronas simpáticas preganglionares reguladoras de la presión arterial. Los axones de las neuronas preganglionares abandonan la médula espinal y hacen sinapsis con las neuronas posganglionares en la cadena ganglionar y en los ganglios colaterales, así como con las células secretoras de catecolaminas en la médula suprarrenal. Los axones de las neuronas posganglionares

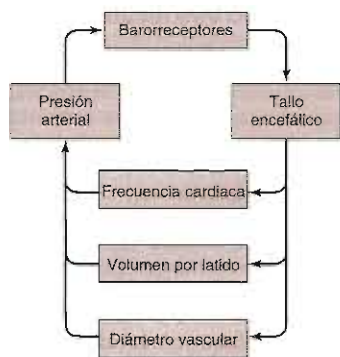


Figura 11-12. Regulación por retroalimentación de la presión arterial sistémica mediante los barorreceptores (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.)

noradrenérgicas inervan los vasos sanguíneos y el corazón. En la figura 11-13 se muestran estas vías y el probable mediador sináptico en cada sinapsis de la cadena. Obsérvese en particular que el aumento de la actividad en las aferentes barorreceptoras producida por los incrementos en la presión arterial inhibe la descarga vasomotora simpática; en tanto que la disminución de la descarga aferente barorreceptora estimula la descarga vasomotora simpática. Esto se lleva al cabo mediante las sinapsis neuronales inhibitorias por la secreción de GABA entre la porción caudal del bulbo raquídeo ventrolateral y la porción rostral de éste. Además, el incremento de la descarga barorreceptora estimula las aferentes provenientes del núcleo del tracto solitario hacia el núcleo motor dorsal del vago y hacia el núcleo ambigu. Esto incrementa la descarga vagal hacia el corazón para hacer más lenta la frecuencia cardíaca y disminuir el gasto cardíaco.

Entre el núcleo del tracto solitario y las porciones más dorsales del tallo encefálico y el hipotálamo existen

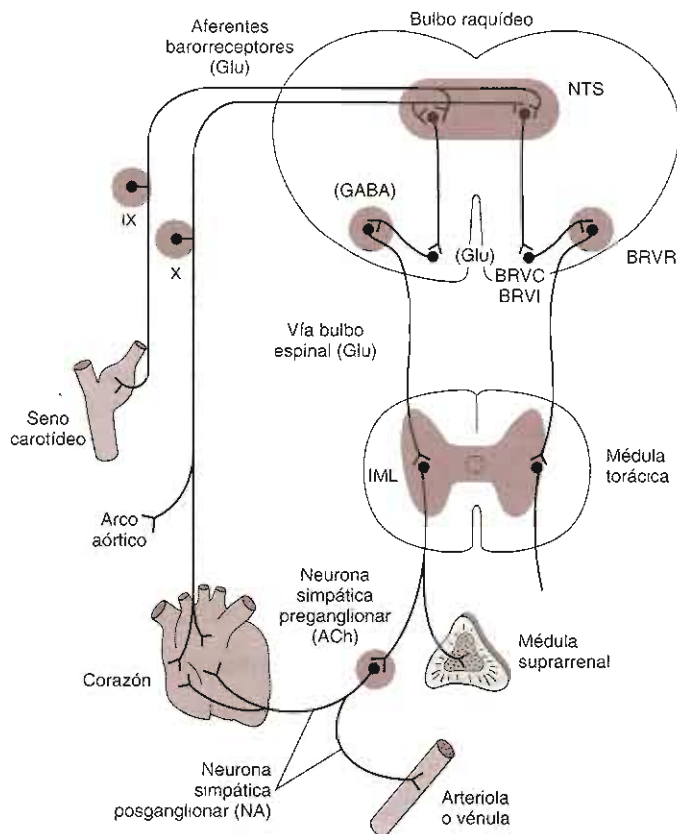


Figura 11-13. Vías básicas involucradas en el control medular de la presión arterial. No se muestran las vías eferentes vagales hacia el corazón. En paréntesis se indican los probables neurotransmisores en las vías. (ACh, acetilcolina; GABA, ácido  $\gamma$ -aminobutírico; Glu, glutamato; NA, noradrenalina; BRVC, BRVI y BRVR, bulbo raquídeo ventrolateral caudal, intermedio y rostral respectivamente; IML, cordón gris intermedio lateral; IX, nervio glosofaríngeo; NTS, núcleo del tracto solitario; X, nervio vago.) (Modificada con autorización de Reis DJ *et al.*: Role of adrenergic neurons of the ventrolateral medulla [the C group] in the tonic and phasic control of arterial pressure. *Clin Exp Hypertens [A]* 1994;6:221.)

circuitos recíprocos subordinados, los cuales suavizan y ajustan la respuesta de la vía barorreceptora, pero la regulación neural primaria de la presión arterial está mediada por la vía barorreceptora en el bulbo raquídeo.

La vía barorreceptora, además del efecto directo sobre la descarga vasomotora, da origen a cambios en la función endocrina que promueven el valor homeostático de las respuestas barorreceptoras. La secreción de la médula suprarrenal aumenta mediante la descarga del sistema nervioso simpático, aunque las contribuciones de las catecolaminas circulantes sobre el incremento de la presión arterial son relativamente pequeñas. El aumento de la descarga simpática también incrementa la secreción de renina a cargo de los riñones, y el incremento concomitante en la angiotensina II actúa directamente sobre el músculo liso vascular para producir vasoconstricción y, también, incrementa la secreción de aldosterona. Esto, a su vez, incrementa las retenciones de  $\text{Na}^+$  y de agua para expandir el volumen del líquido extracelular. Concomitante con el incremento en la descarga vasomotora también se presenta un aumento en la secreción de vasopresina. Esto se media en una vía que va del bulbo raquídeo al hipotálamo. La vasopresina expande el agua corporal total y de esta manera ayuda a restaurar el volumen del líquido extracelular, aunque esta contribución es relativamente pequeña.

La función barorreceptora puede evaluarse en los animales de experimentación, y cuidadosamente en los humanos, mediante la infusión del vasopresor fenilefrina en dosis diferentes y la determinación de la disminución en la frecuencia cardíaca con la medición del intervalo entre las ondas R (intervalo RR) en el electrocardiograma (ECG), que se presenta en cada dosis administrada. En la figura 11-14 se muestra un ejemplo de los resultados de este tipo de prueba.

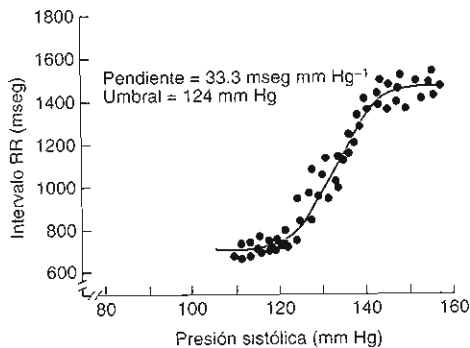


Figura 11-14. Disminución de la frecuencia cardíaca mediada por barorreflejo durante la infusión de fenilefrina en un humano. Obsérvese que los valores del intervalo RR en el ECG, dibujados sobre el eje vertical, son inversamente proporcionales a la frecuencia cardíaca. (Reproducida con autorización de Kotrly K *et al.*: Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. *Br J Anaesth* 1986;58:406.)

## Sistema simpático vasodilatador

Al parecer existe un sistema simpático vasodilatador, además del sistema simpático vasoconstrictor, el cual consiste en neuronas anatómicamente simpáticas, pero colinérgicas, que inervan los vasos sanguíneos en el músculo esquelético. Este sistema se activa en una vía que pasa sin interrupción por el hipotálamo y el bulbo raquídeo proveniente de la corteza cerebral hasta el cordón gris intermediolateral de la médula espinal. La función y la importancia de este sistema en el control cardiovascular permanecen como materia de debate, pero puede ser responsable de la disminución súbita de la presión arterial que puede presentarse concomitante con la emoción intensa.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuál es la razón de que los cambios pequeños en el diámetro de las arteriolas tengan un efecto relativamente grande sobre la presión arterial?
- ¿A qué se deben la gran disminución en la velocidad del flujo sanguíneo que tienen lugar en los capilares y el incremento subsiguiente en las venas?
- ¿En qué consisten las categorías de los factores involucrados en la regulación del diámetro de las arteriolas?
- ¿En qué consisten los mecanismos de la acción vasodilatadora del NO producido por las células endoteliales?
- ¿Cuáles son los principales vasoconstrictores y vasodilatadores hormonales?
- ¿En qué consiste la participación de los barorreceptores en la regulación por retroalimentación de las porciones de alta y baja presión en el sistema circulatorio?

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS VASCULARES ESPECÍFICOS

### ATEROSCLEROSIS

#### Prevalencia e importancia

Un padecimiento que afecta las arterias grandes y medianas de casi todos los humanos, al menos en las sociedades en las cuales abundan los alimentos "chatarra" ricos en colesterol, corresponde a la aterosclerosis. Este padecimiento inicia en la infancia y, en ausencia de factores aceleradores, se desarrolla lentamente hasta alcanzar la diseminación en la edad avanzada. Sin embargo, se acelera por una gran variedad de factores genéticos y ambientales (véase adelante). Se caracteriza por engrosamientos fibrosos arteriales localizados, relacionados con placas lipídicas infiltrantes, las cuales pueden finalmente

calcificarse. Las placas antiguas también son proclives a la ulceración y a la rotura, lo que inicia la formación de un trombo que obstruye el flujo. La aterosclerosis, entonces, da lugar a la insuficiencia vascular de las extremidades, a anomalías en la circulación renal, y a dilataciones (aneurismas) y rotura eventual de la aorta y de otras grandes arterias. También da origen a enfermedades del corazón y del encéfalo graves que ponen en peligro la vida, debidas a la formación de coágulos intravasculares en el sitio de las placas.

En EUA y en la mayor parte de los demás países desarrollados, se calcula que la aterosclerosis es la causa subyacente de 50% de todas las muertes. Casi todos los pacientes con infarto del miocardio, y la mayoría de aquellos con enfermedades vasculares cerebrales debidos a trombosis central, tienen aterosclerosis. En EUA, las incidencias de la cardiopatía isquémica y de las enfermedades vasculares cerebrales han ido en disminución desde 1963, pero la aterosclerosis todavía es muy común. Por

tanto, la aterosclerosis subyace, y tiene una responsabilidad básica, en una gran proporción de los problemas clínicos atendidos por médicos cuyos pacientes son adultos.

### Patogénesis

El fenómeno inicial en la aterosclerosis es la infiltración de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la región subendotelial. El endotelio está sometido a fuerzas de fricción, que es la tendencia a ser jalado o deformado por la sangre que fluye. Esta fuerza es más intensa en los puntos de ramificación arterial, y es ahí donde se acumulan los lípidos en mayor medida.

Las LDL oxidadas, o modificadas por otras vías, y posteriormente capturadas por los macrófagos, con lo que se forman las células espumosas (figura 11-15). Estas células forman estrías adiposas. Las estrías aparecen en la aorta en los primeros 10 años de vida, en las

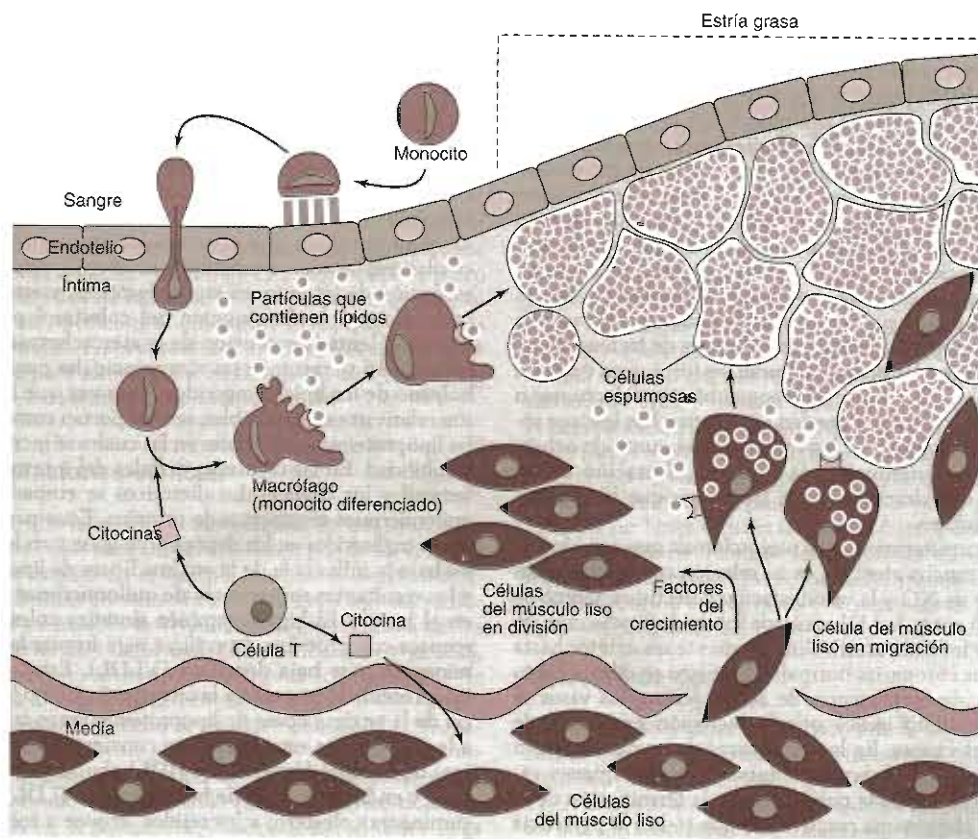


Figura 11-15. Formación de una estría grasa en una arteria. Después de la lesión vascular los monocitos se unen al endotelio, a continuación migran al espacio subendotelial y se convierten en macrófagos tisulares activados. Los macrófagos captan las LDL oxidadas y se convierten en células espumosas. Los linfocitos T liberan citocinas, las cuales también activan a los macrófagos. Además, las citocinas producen la proliferación de las células del músculo liso. En seguida, bajo la influencia de los factores del crecimiento las células del músculo liso se mueven al espacio subendotelial y en éste producen colágena y captan LDL, con lo cual se agregan a la población de células espumosas. (Reproducida con autorización de Hajjar DP, Nicholson AC: Atherosclerosis. *Am Scientist* 1995;83:460.)

arterias coronarias en el segundo decenio y en las arterias cerebrales en el tercero y cuarto decenios.

Los macrófagos no capturan las LDL normales a una velocidad suficiente para formar células espumosas, pero a las LDL oxidadas sí. Los macrófagos expresan una familia de receptores carroñeros que son los que realizan esta captación. Las LDL oxidadas tienen varios efectos nocivos, incluida la estimulación de la liberación de citocinas y la inhibición de la producción de NO. Se estimulan las células del músculo liso vascular en la vecindad de la lesión inicial y se mueven desde la media hacia la íntima; en este lugar proliferan, expresan colágena y otras moléculas de la matriz, y contribuyen al cuerpo de la lesión. Además, las células de músculo liso también captan las LDL oxidadas y se convierten en células espumosas. Los lípidos se acumulan tanto dentro como fuera de las células.

Conforme las lesiones ateroscleróticas envejecen, atraen a las células T del sistema inmunológico y los macrófagos. La "sopa" intercelular en las plaquetas contiene una variedad de sustancias que dañan la célula, incluyendo el ozono. En conjunto, las lesiones han mostrado tener muchas de las características de una infección ligera. Los factores de crecimiento y las citocinas implicados en la migración y proliferación celulares también se producen en las células de músculo liso y las células endoteliales, y hay evidencia de elementos de respuesta a la fuerza de fricción en el DNA flanqueador de genes relevantes en las células endoteliales. Varios investigadores han buscado bacterias en las placas, y en una cantidad significativa se ha encontrado *Chlamydia pneumoniae*, una bacteria relacionada con infección respiratoria. Sin embargo, también se han encontrado otros microorganismos y aún es demasiado pronto para decir si las clamidias son los agentes causales o meros habitantes coincidentales de las lesiones.

Conforme las placas maduran, se forma una cubierta fibrosa sobre ellas. Las placas con cubiertas defectuosas o fracturadas son las que tienden a romperse. Las lesiones solas pueden distorsionar los vasos hasta el punto de ocluirlos, pero casi siempre es la rotura o ulceración de las placas lo que desencadena la trombosis que bloquea el flujo sanguíneo.

Una característica de la aterosclerosis que actualmente recibe mucha atención es su relación con la liberación deficiente de NO y la vasodilatación defectuosa. Como se mencionó antes, la LDL oxidadada inhibe la producción de NO. Si se infunde acetilcolina mediante un catéter hasta las arterias coronarias normales, los vasos se dilatan, pero si se infunde en presencia de aterosclerosis, los vasos se constriñen. Esto indica que la secreción endotelial de NO es defectuosa. En los antebrazos de las personas con aterosclerosis se observa disminución de la respuesta vasodilatadora mediada por NO hasta la terminación de la isquemia (hiperemia reactiva), lo que indica la presencia de un endotelio defectuoso en este lecho vascular también. Por supuesto, esto podría explicarse por la presencia de aterosclerosis en las arterias de las extremidades. Sin embargo, la respuesta endotelial de NO también es insuficiente en las extremidades de las personas en riesgo de desarrollar aterosclerosis, pero que no han desarrolla-

do todavía una enfermedad detectable. Esto ha dado origen a la hipótesis de que las personas que desarrollan aterosclerosis tienen un defecto difuso en la producción endotelial de NO, y éste puede resultar la causa primaria o un factor predisponente en el desarrollo de la enfermedad.

### Relación entre el colesterol dietético y otros lípidos

También se acumulan los linfocitos T del sistema inmunitario, y éstos secretan al menos uno de los factores responsables de la conversión de los monocitos en macrófagos. Las células de músculo liso y las células endoteliales también producen los factores del crecimiento y las citocinas involucradas en la migración y la proliferación celulares, y se dispone de evidencia respecto de la existencia, en las células endoteliales, de elementos de respuesta al fuerzas de fricción en las regiones del DNA que flanquean los genes relevantes. La transformación de un monocito en un macrófago que ingiere lípidos involucra la aparición en la superficie del primero de un tipo único de receptor de la LDL oxidadada: el receptor "carroñero". La estimulación de los monocitos para producir estos receptores deriva de la acción del factor estimulante de las colonias de macrófagos secretado por las células endoteliales y las células de músculo liso, vasculares. Una vez que se forman los complejos LDL oxidadareceptor, éstos se ingresan a la célula y los receptores regresan a la membrana, al tiempo que los lípidos se almacenan.

Resulta obvio que la acumulación de lípido en las células espumosas constituye un evento crucial en la evolución de las lesiones ateroscleróticas, y está bien establecido que la disminución del colesterol plasmático hace más lenta la evolución de la aterosclerosis. En la figura 11-16 se resumen las vías principales para el metabolismo de los lípidos ingeridos. Toda vez que los lípidos son relativamente insolubles, se transportan como partículas lipoproteínicas especiales en las cuales se incrementa la solubilidad. En las células epiteliales del intestino, el colesterol y los triglicéridos dietéticos se empaquetan en los quilomicrones recubiertos de proteína. Estas partículas liberan triglicéridos en los depósitos de grasa y en los músculos bajo la influencia de la enzima lipasa de lipoproteína, y los resultantes remanentes de quilomicrones se captan en el hígado. El hígado también sintetiza colesterol y lo empaqueta con proteínas específicas para formar las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Estas partículas lipoproteínicas ingresan a la circulación y bajo la influencia de la enzima lipasa de lipoproteína donan triglicéridos a los tejidos. De esta manera se convierten en lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) abundantes en colesterol y en lipoproteínas de baja densidad (LDL). El LDL suministra colesterol a los tejidos. Provee a todas las células con el colesterol para la producción de membranas celulares y otros usos. También provee la mayor parte del colesterol precursor para la síntesis de todas las hormonas esteroideas. Como se menciona antes, la LDL oxidadada se capta por los macrófagos y las células de músculo liso en las lesiones ateroscleróticas. Por otro lado, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) también se captan en las lesiones ateroscleróticas. Por otro lado, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) también se captan en las lesiones ateroscleróticas.

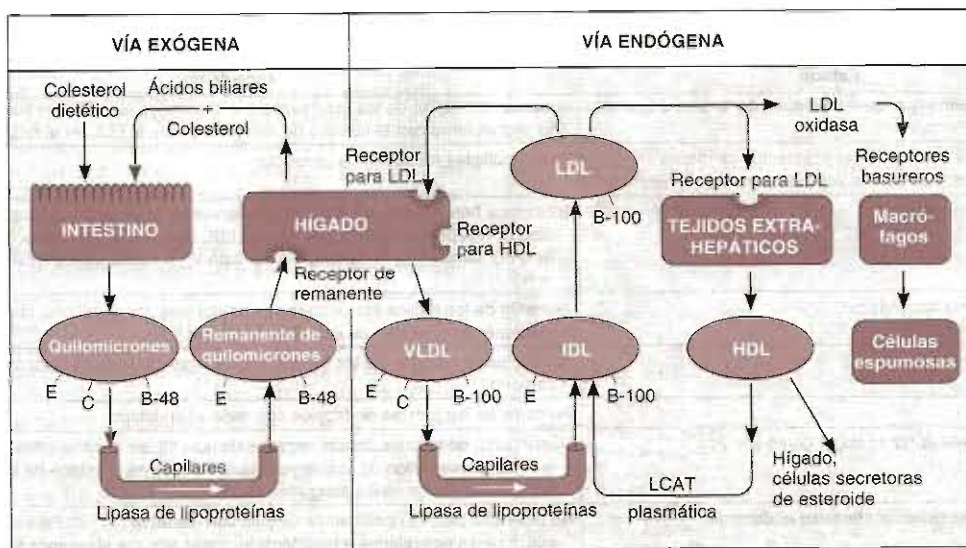


Figura 11-16. Diagrama simplificado de los sistemas de lipoproteínas para transportar los lípidos en humanos. En el sistema exógeno, los quilomicrones ricos en triglicéridos de origen dietético se convierten en remanentes de quilomicrones ricos en ésteres de colesterol por la acción de la lipasa de lipoproteína. En el sistema endógeno, el hígado secreta las VLDL ricas en triglicéridos y se convierten en IDL, luego en LDL ricas en ésteres de colesterol. Parte de las LDL entra al espacio subendotelial de las arterias y se oxidan, luego los macrófagos las captan y se convierten en células espumosas. LCAT, aciltransferasa de lecitina-colesterol. Las letras en los quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL y LDL identifican a las apoproteínas primarias que se encuentran en ellos.

proteínas de alta densidad (HDL) toman el colesterol de las células periféricas y lo transportan al hígado donde se metaboliza, conservando bajo el colesterol plasmático y el tisular. Por esta razón, se le conoce como "colesterol bueno", en oposición al colesterol LDL, que es el "colesterol malo". En la actualidad se están llevando a cabo esfuerzos para aumentarlo HDL por medios farmacéuticos en el tratamiento de aterosclerosis.

### Manifestaciones clínicas

Toda vez que la aterosclerosis consiste en una anomalía de los vasos sanguíneos arteriales, puede afectar casi cualquier órgano en el cuerpo. Las placas ateroscleróticas calcificadas en ocasiones se detectan con las radiografías, y es posible la visualización angiográfica de las paredes arteriales deformadas. Sin embargo, en general, la aterosclerosis permanece asintomática hasta que se desarrolla alguna de sus complicaciones.

La angina de pecho se produce cuando el estrechamiento aterosclerótico en las arterias coronarias disminuye el lumen arterial más de 75%; el dolor torácico resulta cuando las sustancias productoras de dolor se acumulan en el miocardio. Clásicamente, el dolor llega durante el ejercicio y desaparece con el reposo, conforme la sangre elimina las sustancias. Cuando las lesiones ateroscleróticas producen coágulos y oclusión de una arteria coronaria, se da lugar a la muerte del miocardio irrigado por dicha arteria (infarto del miocardio). El infarto del miocardio también se comenta en el capítulo 10.

El bloque arterial de la circulación cerebral en el sitio de las placas ateroscleróticas produce evento vascular cerebral trombótico. La evento vascular cerebral se comenta en el capítulo 7. La aterosclerosis extensa en la aorta abdominal puede dar lugar a la dilatación aneurismática y a la rotura del vaso. La constricción localizada de una o ambas arterias renales produce hipertensión renovascular (véase adelante). La insuficiencia vascular en la circulación de las piernas produce claudicación intermitente (fatiga y por lo general dolor al caminar que se alivia con el reposo). Con el compromiso grave de la circulación en una extremidad se puede ulcerar la piel y producirse lesiones de lenta cicatrización. También puede presentarse la gangrena franca de las extremidades. Con menor frecuencia se pueden presentar la formación de coágulo y la obstrucción en los vasos que suministran a los intestinos y otras partes del cuerpo.

### Factores de riesgo

Como se indicó antes, la evolución de la aterosclerosis se acelera con una gran variedad de factores genéticos y ambientales (factores de riesgo) que se resumen en el cuadro 11-2. Es obvio que el tratamiento de los factores acelerantes que son susceptibles de tratamiento y la prevención de aquellos que puede evitarse debe disminuir la incidencia de infartos del miocardio, eventos vasculares cerebrales y otras complicaciones de la aterosclerosis.

El estrógeno aumenta la eliminación del colesterol en el hígado y la evolución de la aterosclerosis es menos rápida en las mujeres premenopáusicas que en los varones.



Cuadro 11-2. Estados que aceleran el avance de la aterosclerosis y los mecanismos responsables

Estado	Mecanismo
Sexo masculino (y mujeres después de la menopausia)	Ausencia del efecto de los estrógenos que disminuye las LDL; los estrógenos tal vez incrementan el número de receptores para la LDL en el hígado
Antecedente familiar de padecimientos cardíacos isquémicos y de evento vascular cerebral	Quizá múltiples mecanismos genéticos
Hiperlipidemia primaria	Trastornos hereditarios que causan deficiencia de la lipoproteína lipasa (tipo I), receptores defectuosos para la LDL (tipo IIa), apoproteína E anormal (tipo III), deficiencia de apoproteína C (tipo V), o causa desconocida (tipos IIb y IV)
Hiperlipidemia secundaria <sup>1</sup>	Aumento de los triglicéridos circulantes producidos por diuréticos, bloqueadores $\alpha$ adrenérgicos, exceso de ingestión de alcohol
Tabaquismo	Tal vez lesión hipóxica de las células endoteliales inducida por monóxido de carbono
Hipertensión	Aumento de las fuerzas de fricción con daño al endotelio
Diabetes mellitus (tanto tipo 1 como tipo 2)	Disminución de la capacitación hepática de las LDL de la circulación; incremento en la glucosilación de la colágena que incrementa el enlace de la LDL a las paredes de los vasos sanguíneos
Obesidad, en especial obesidad abdominal	No aclarado, pero la obesidad se vincula con diabetes (tipo 2), hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipertensión; todos son por sí mismos factores de riesgo
Síndrome nefrótico Incremento en la producción hepática de lípidos y lipoproteína (a)	Hipotiroidismo Disminución en la formación de receptores para la LDL en el hígado
Aumento de la lipoproteína (a)	Desconocido
Homocistinemia	No establecida probablemente la homocisteinemia aumentada produce más $H_2O_2$ y otras moléculas reactivas de oxígeno que aceleran la formación de LDL oxidada

<sup>1</sup> La hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia son factores de riesgo.

Además, hay evidencia epidemiológica de que la reposición de estrógeno protege al sistema cardiovascular de las mujeres posmenopáusicas. Por otro lado, las grandes dosis de estrógenos aumentan la incidencia de coágulos sanguíneos e incluso las dosis bajas producen un ligero incremento en la coagulación. Además, en diversos estudios se observó que el tratamiento con estrógeno en las mujeres posmenopáusicas no previno un segundo infarto del miocardio. Actualmente, la razón para las discrepancias entre los datos epidemiológicos y los experimentales aún no se resuelven.

Merece enfatizarse el efecto del aumento en las concentraciones plasmáticas de homocisteína y de moléculas correlacionadas como la homocistina y la tiolactona de homocisteína, padecimiento denominado algunas veces hiperhomocisteinemia. Estos incrementos se acompañan con aterosclerosis acelerada, y la magnitud de los aumentos plasmáticos se correlaciona positivamente con la intensidad de la aterosclerosis. Los incrementos notables en las concentraciones debidos a mutaciones documentadas de los genes relevantes se presentan con poca frecuencia, pero los incrementos leves acontecen en 7% de la población general. No se ha establecido el mecanismo responsable de la lesión vascular acelerada, pero la homocisteína es una fuente importante de  $H_2O_2$  y de otras variantes reactivas del oxígeno; y esto puede acelerar la oxidación de la LDL.

La homocisteína es un intermediario en la síntesis de la metionina. Se metaboliza mediante enzimas dependientes

de las vitaminas  $B_6$ ,  $B_{12}$  y del ácido fólico, la complementación dietética con estas vitaminas disminuye la homocisteína plasmática, por lo general a la normalidad. Para determinar si tales complementos también disminuyen la incidencia de aterosclerosis acelerada habrán de necesitarse experiencias clínicas prolongadas y cuidadosas; y los resultados de tales estudios, hasta la fecha no son concluyentes.

Ahora, hay evidencia abrumadora de que la disminución en los valores plasmáticos de colesterol y triglicéridos, y el aumento las concentraciones plasmáticas de HDL disminuye la velocidad de progresión del proceso aterosclerótico y en algunos casos lo revierte. A veces puede lograrse el descenso deseado en los lípidos sólo con restricciones dietéticas de colesterol y grasa saturada, aunque la limitación dietética inicia mecanismo compensatorios en la síntesis de colesterol. Cuando el tratamiento dietético no es adecuado, es benéfico disminuir la conversión de mevalonato a colesterol mediante fármacos que inhiben la reductasa 3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) hepática, la enzima que cataliza esta reacción. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA disponibles en la actualidad son la atorvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina y fluvastatina.

La terapia génica se ha intentado en los casos en los cuales existe una hipercolesterolemia intensa debida a defectos congénitos de los receptores de LDL, con resultados promisorios. Están bajo desarrollo otros criterios

para retardar o evitar el desarrollo de la aterosclerosis mediante técnicas de biología molecular.

Para inhibir la oxidación de la LDL se ha utilizado el tratamiento con antioxidantes como el  $\alpha$  tocoferol, la vitamina E y el  $\beta$  caroteno, y en los animales de experimentación esto disminuye la incidencia de cambios ateroscleróticos. Sin embargo, en términos generales los resultados del tratamiento antioxidante en humanos son decepcionantes o negativos.

Los varones que fuman una cajetilla de cigarrillos al día tienen un incremento de 70% en la tasa de mortalidad por cardiopatía isquémica, comparados con los no fumadores; y también existe un incremento en las mujeres. La interrupción del tabaquismo aminora los riesgos de muerte y de infarto del miocardio. Los efectos deletéreos del tabaquismo incluyen la lesión endotelial debida a la hipoxia inducida por el monóxido de carbono. Es posible que también estén involucrados otros factores. Por tanto, la interrupción del tabaquismo constituye una vía importante para disminuir la evolución de la aterosclerosis.

La hipertensión es otro factor de riesgo importante y modificable de aterosclerosis, debido al incremento en las fuerzas de fricción impuesto sobre el endotelio por el aumento de la presión arterial. La disminución de la presión arterial tiene su mayor efecto en la disminución de la incidencia de evento vascular cerebral, pero también se presentan efectos benéficos sobre la cardiopatía isquémica. Con los métodos modernos de tratamiento es posible disminuir la presión arterial en los hipertensos a valores normales, o casi normales; y las disminuciones en las enfermedades vasculares cerebrales, los infartos del miocardio y la insuficiencia renal producidas por tal tratamiento son un testimonio claro del valor de disminuir o eliminar este factor de riesgo.

En los diabéticos se presentan complicaciones microvasculares y macrovasculares (cuadro 18-9). Las últimas están vinculadas principalmente con la aterosclerosis. Hay un incremento de dos veces en la incidencia de infartos del miocardio en comparación con los no diabéticos; son relativamente frecuentes las insuficiencias circulatorias graves, con gangrena, en las piernas; se presentan más enfermedades vasculares cerebrales trombóticas; y la insuficiencia renal es un problema grave (capítulo 18). A este respecto, es interesante que el control riguroso de la presión arterial en diabéticos es más eficaz para disminuir las complicaciones cardiovasculares que el control riguroso de la glucemia.

El síndrome nefrótico y el hipotiroidismo también aceleran la evolución de la aterosclerosis y son padecimientos tratables.



## AUTOEVALUACIÓN

10. ¿Cuál es la causa más frecuente de defunción en EUA entre las personas mayores de 45 años de edad?

**Cuadro 11-3. Frecuencia estimada de las diferentes variantes de hipertensión en la población hipertensa general<sup>1</sup>**

	Porcentaje de la población
Hipertensión esencial	88
Hipertensión renal	
Renovascular	2
Parenquimatosa	3
Hipertensión endocrina	
Aldosteronismo primario	5
Síndrome de Cushing	0.1
Feocromocitoma	0.1
Otras variedades suprarrenales	0.2
Tratamiento estrogénico ("hipertensión por la píldora")	1
Diversas (síndrome de Liddle, coartación de la aorta, etc.)	0.6

<sup>1</sup> Modificado de Williams GH: Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. Braunwald E et al. (editores). McGraw-Hill, 2001.

- ¿En qué consiste el mecanismo hipotético de la formación de la placa aterosclerótica?
- ¿En qué consisten algunas de las vías en las cuales las placas ateroscleróticas pueden producir enfermedad cardiovascular?
- Mencionar cinco factores de riesgo tratables que aceleran la evolución de la aterosclerosis.

## HIPERTENSIÓN

La hipertensión no es una patología aislada; sino un síndrome con múltiples causas. En la mayor parte de los casos la causa permanece desconocida, y los casos se agrupan bajo el término de hipertensión esencial (cuadro 11-3). Sin embargo, continuamente se descubren mecanismos que explican la hipertensión en nuevos subconjuntos de la hipertensión conocida anteriormente como hipertensión esencial, y continuamente disminuye el porcentaje de casos en la categoría esencial. La hipertensión esencial a menudo se denomina hipertensión primaria, y la hipertensión en la cual se conoce la causa se denomina hipertensión secundaria; aunque esta separación parece algo artificial. Este capítulo primero comenta en términos generales la patogénesis de la hipertensión y las complicaciones de ésta, y en seguida las causas específicas de los subgrupos definidos hasta el presente, así como las características únicas, si acaso las hubiera, que se agregan a los hallazgos generales en los pacientes con aumento de la presión arterial.

### Patogénesis

La hipertensión en los humanos por lo general se define como una presión arterial mayor de 140/90 mm Hg en

el adulto medida durante al menos tres visitas consecutivas al consultorio. Los límites superiores de la presión arterial son más bajos en niños y más altos en ancianos. Como se indicó antes (figura 11-7), es normal que la presión sistólica se eleve conforme avanza la edad, y la presión diastólica se incrementa hasta entre los 50 a 60 años de edad, pero luego desciende, por lo que la presión del pulso continúa en aumento. En los últimos años, se ha puesto mucho énfasis en el tratamiento de las personas con aumento en la presión diastólica. Sin embargo, parece que el tratamiento de la presión sistólica tiene la misma o más importancia para disminuir las complicaciones cardiovasculares de la hipertensión, sobre todo en los ancianos.

La causa más frecuente de hipertensión corresponde al incremento en la resistencia vascular. Sin embargo, toda vez que la presión arterial equivale a la resistencia periférica total multiplicada por el gasto cardiaco, los incrementos prolongados en éste también pueden producir hipertensión. Esto se presenta, por ejemplo, en el hipertiroidismo y en el beriberi. Además, el aumento del volumen sanguíneo produce hipertensión, especialmente en las personas con exceso de mineralocorticoides o insuficiencia renal (véase adelante); el aumento en la viscosidad sanguínea, si es intenso, puede incrementar la presión arterial.

### Presentación clínica

La hipertensión por sí misma no produce síntomas. Algunas veces las cefaleas, la fatiga y el vértigo se adscriben a la hipertensión, pero los síntomas inespecíficos como éstos son igualmente frecuentes en los hipertensos y en los testigos

normotensos. En realidad el padecimiento se capta durante las detecciones sistemáticas o se descubre cuando los pacientes buscan asesoría médica por las complicaciones. Estas complicaciones son graves y pueden ser mortales. Incluyen el infarto del miocardio, la insuficiencia cardiaca congestiva, los eventos vasculares cerebrales trombóticos y hemorrágicos, la encefalopatía hipertensiva y la insuficiencia renal (figura 11-17). En esto está la razón de que a la hipertensión se le denomine "el asesino silencioso".

En la hipertensión temprana también hay ausencia de hallazgos físicos y los cambios observables por lo general se presentan sólo en los casos avanzados. Éstos pueden incluir la retinopatía hipertensiva; es decir, la estrechez arteriolar al examen de fondo de ojo y, en los casos más graves, los exudados y las hemorragias retinianas junto con la tumefacción del nervio óptico (papiledema). El bombeo prolongado contra una mayor resistencia periférica produce hipertrofia ventricular izquierda, la cual puede detectarse mediante ecocardiografía, y crecimiento cardiaco detectable al examen físico. Tiene importancia la auscultación con el estetoscopio sobre los riñones, debido a que en la hipertensión renal (véase adelante) el estrechamiento de las arterias renales puede generar soplo. Estos soplos casi siempre son continuos en todo el ciclo cardiaco. Además, se ha recomendado la determinación de la respuesta en la presión arterial al ponerse de pie desde una posición sentada. Con la hipertensión esencial algunas veces existe un aumento en la presión arterial al pararse, presuntamente debido a una respuesta simpática hiperactiva a la posición erguida. Este aumento por lo general no se presenta en las otras variantes de la hipertensión. La mayoría de las personas con hipertensión esencial (60%) presentan actividad plasmática

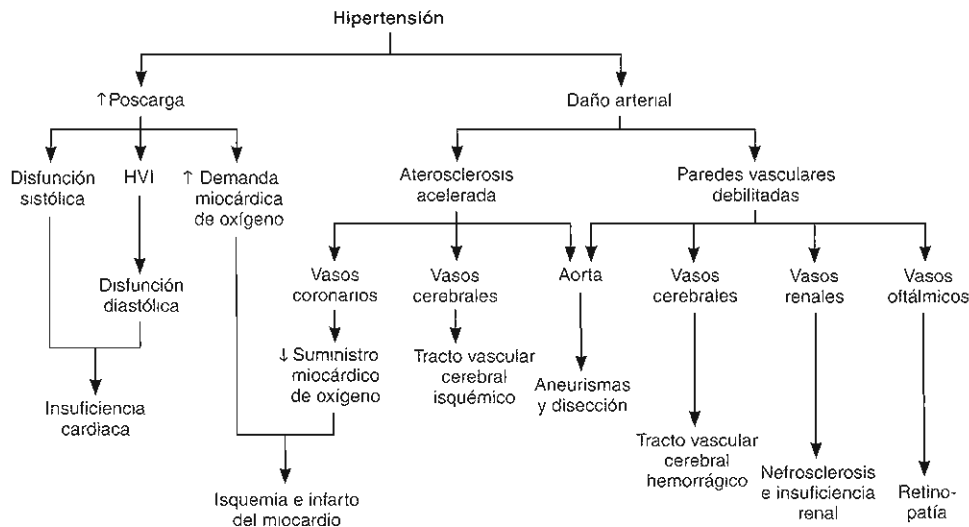


Figura 11-17. Patogénesis de las complicaciones producidas por la hipertensión arterial. HVI, hipertrofia ventricular izquierda. (Modificada y reproducida con autorización de Deshmukh R et al.: Capítulo 13 en: *Pathophysiology of Heart Disease: A Collaborative Project of Medical Students and Faculty*. Lilly LS et al. (eds). Williams & Wilkins, 1998.)

normal de la renina, y 10% un aumento en esta actividad. Sin embargo, 30% presenta una menor actividad de la renina plasmática. La secreción de renina puede disminuirse con la expansión del volumen sanguíneo en algunas de estas personas, pero en otras se desconoce la causa, y la hipertensión esencial con valores bajos de renina aún no se separa del resto de la hipertensión esencial como una entidad distinta.

En muchos pacientes con hipertensión el padecimiento es benigno y evoluciona lentamente; en otros lo hace con rapidez. La información estadística indica que en promedio, la hipertensión sin tratamiento disminuye la esperanza de vida en 10 a 20 años. La aterosclerosis se acelera y esto, a su vez, da origen a cardiopatía isquémica con angina de pecho e infarto del miocardio (capítulo 10), eventos vasculares cerebrales trombóticos y hemorragias cerebrales (capítulo 7), e insuficiencia renal (capítulo 16). Otra complicación de la hipertensión severa consiste en la encefalopatía hipertensiva, en la cual se presentan confusión, trastornos del estado de conciencia y convulsiones. Este padecimiento, el cual demanda un tratamiento enérgico, probablemente se debe a espasmo arteriolar y a edema cerebral.

En todas las variantes de la hipertensión, cualquiera que sea la causa, el padecimiento se puede acelerar súbitamente e ingresar en la fase maligna. En la hipertensión maligna se presenta una fibrosis fibrinoide diseminada de la capa media, con fibrosis de la íntima en las arteriolas, que da origen al estrechamiento de éstas y a evolución rápida hacia la retinopatía, la insuficiencia cardiaca congestiva y la insuficiencia renal. Sin tratamiento, la hipertensión maligna por lo general en un año termina con la vida del paciente.

## Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad escapa al objetivo de este libro. Sin embargo, debe hacerse notar que en todas las variantes de la hipertensión el tratamiento moderno con bloqueadores adrenérgicos, inhibidores del sistema renina-angiotensina, inhibidores del canal de  $Ca^{2+}$ , vasodilatadores y diuréticos disminuye la presión arterial, por lo general a valores normales. Además, estos tratamientos retardan o evitan las complicaciones y prolongan la esperanza de vida. Sin embargo, no curan y deben continuarse de manera indefinida. Por tanto, la hipertensión esencial es parecida a la diabetes: puede controlarse, pero no curarse. Si es posible identificar una causa de hipertensión, su tratamiento puede resultar en la curación. En consecuencia, es importante identificar estos casos.

## Etiología

### A. Coartación aórtica

El estrechamiento congénito de la aorta por lo general tiene lugar justamente en la región distal al origen de la arteria subclavia izquierda. La resistencia periférica se incrementa por arriba de la constricción. Por tanto, la presión arterial aumenta en los brazos, la cabeza y el tórax, pero no en las piernas. Sin embargo, debido a que

la constricción es cercana a las arterias renales, en la mayor parte de los casos con coartación se incrementa la secreción de la renina, como resultado de la disminución en la presión en las arterias renales. Esto tiende a incrementar la presión arterial en todo el cuerpo. La eliminación de la constricción mediante la resección del segmento estrecho de la aorta por lo general cura el padecimiento.

### B. Sensibilidad a la sal

Mediante cruzamientos selectivos, Dahl desarrolló dos cepas de ratas: sensibles a la sal que presentaban un incremento en la presión arterial cuando se alimentaban con una dieta abundante en sal, y resistentes a la sal que no lo presentaban. En la actualidad están bajo investigación los mecanismos genéticos responsables de estas diferencias en las cepas. Es posible que exista una separación igual de los humanos en sensibles a la sal y resistentes a la sal, aunque obviamente las líneas entre los grupos resultan menos claras. Como se muestra en el cuadro 11-4, aproximadamente 30% de los caucásicos con función renal y presión arterial normales son sensibles a la sal. En los caucásicos con hipertensión esencial el porcentaje es de aproximadamente 55%. Por razones desconocidas, un porcentaje mayor de los sujetos afroamericanos hipertensos es sensible a la sal. Estas cifras tienen importancia obvia en cuanto a las recomendaciones respecto a la ingestión de sal en la hipertensión.

Debe enfatizarse que las cifras mencionadas en el párrafo precedente se refieren a personas con función renal normal y secreción normal (o menor) de hormonas mineralocorticoides. Con la disminución de la función renal se incrementa la secreción de mineralocorticoides, o se promueven los efectos de éstos, se presentan retenciones anormales de sal y agua, y la hipertensión se produce sobre estas bases (véase adelante).

### C. Anormalidades renales

A la observación de Goldblatt respecto a que la estenosis de la arteria renal incrementaba la presión arterial en los animales de experimentación, siguió rápidamente la demostración de que lo mismo acontecía en los humanos. Sin embargo, a esto siguió el desencanto cuando se encontró que la hipertensión renal debida a la estenosis

Cuadro 11-4. Sensibilidad a la sal en humanos<sup>1</sup>

	Porcentaje de personas	
	Normales	Hipertensos
Caucásicos		
Sensibles a la sal <sup>2</sup>	30	55
Resistentes a la sal	70	45
Afroamericanos		
Sensibles a la sal <sup>2</sup>	32	73
Resistentes a la sal	68	27

<sup>1</sup> Cortesía de Weinberg MH, Datos de Luft FC *et al.*: Salt sensitivity and resistance of blood pressure. *Hypertension* 1991;17(1 Suppl):1002.

<sup>2</sup> Disminución de la presión arterial promedio > 10 mm Hg con furosemida y dieta baja en sal.

de una, o ambas, arterias renales explicaba sólo 2% de los casos de hipertensión clínica (cuadro 11-3). La estenosis puede deberse a aterosclerosis, sobrecrecimiento fibroelástico de la pared de la arteria renal, o a presión externa sobre el vaso. La constricción inicial disminuye la presión arteriolar renal, y esto da lugar al aumento en la secreción de la renina. El sistema renina-angiotensina se comenta en los capítulos 16 y 21. Sin embargo, en muchos casos se sobrepone crónicamente algún otro mecanismo para conservar la hipertensión. Se desconoce la naturaleza de este mecanismo adicional.

En casos poco frecuentes la hipertensión se puede deber a tumores de las células yuxtglomerulares secretoras de renina.

La obstrucción ureteral puede producir hipertensión en los animales, y probablemente en los humanos, mediante un incremento en la presión intersticial renal y la disminución concomitante en el gradiente de presión a través de las células yuxtglomerulares secretoras de renina.

Las glomerulonefritis aguda y crónica y otras variantes de la enfermedad renal difusa pueden producir hipertensión cuando la pérdida de la capacidad para excretar la sal es lo bastante intensa como para retener el  $\text{Na}^+$  y el agua y expandir el volumen sanguíneo.

En el síndrome de Liddle tiene lugar la retención anormal del sodio por los riñones con expansión del volumen del líquido extracelular, y se produce la hipertensión, pero no el incremento en los mineralocorticoides circulantes. La retención del sodio se debe a la activación constitutiva del canal de  $\text{Na}$  de células epiteliales (ENaC). Los canales se inhiben con amilorida y cada 1 o 3 subunidades. En los pacientes con síndrome de Liddle se han documentado mutaciones activadoras en los genes que codifican para las subunidades  $\beta$  y  $\gamma$ .

También se ha descrito una mutación en el receptor mineralocorticoide que causa retención renal de  $\text{Na}^+$  e hipertensión. Esta mutación hace que el receptor se active y ocasione que la progesterona y los esteroides relacionados actúen como agonistas. El resultado es una hipertensión de inicio temprano que se aumenta notablemente durante el embarazo.

#### D. Anormalidades en el sistema renina-angiotensina

El aumento en la secreción de angiotensina en el hígado causa hipertensión. La secreción de este precursor de la angiotensina (capítulo 21) está bajo control endocrino y se estimula con los estrógenos. Como consecuencia, aumenta en las mujeres bajo administración de anticonceptivos orales con grandes cantidades de estrógenos. Con el incremento en el angiotensinógeno circulante se forma más angiotensina II y aumenta la presión arterial. La compensación normal a esta respuesta consiste en disminuir la secreción de renina, ya que la angiotensina II retroalimenta directamente sobre las células yuxtglomerulares para dicha disminución. Sin embargo, en algunas mujeres la compensación es incompleta y los estrógenos producen un incremento importante en la presión arterial. La incidencia de esta hipertensión por píldoras respecto a la población general hipertensa es de aproximadamente

1% (cuadro 11-3). Algunas mujeres con este padecimiento tienen una hipertensión esencial subyacente, la cual se desencadena con los estrógenos, pero en otras la hipertensión se cura al interrumpir el tratamiento con estrógenos. Se informa que las mutaciones en el gen de la angiotensina que producen aumentos ligeros en el angiotensinógeno circulante son más frecuentes en los pacientes con hipertensión esencial que en las personas con una presión arterial normal.

#### E. Trastornos de la glándula suprarrenal

Muchas alteraciones suprarrenales producen hipertensión. Entre éstas se incluyen los padecimientos con secreción excesiva de mineralocorticoides, pero la secreción excesiva de cortisol también produce hipertensión, y lo mismo pasa con la secreción excesiva a cargo de los tumores en la médula suprarrenal.

1. Exceso de mineralocorticoides: la variante clásica de hipertensión (síndrome de Conn) por exceso de mineralocorticoides corresponde principalmente al hiperaldosteronismo debido a un tumor de la zona glomerular en la corteza suprarrenal (figura 21-17) secreta grandes cantidades de aldosterona. El incremento en la concentración circulante de aldosterona da lugar a la retención del  $\text{Na}^+$  con expansión del volumen del líquido extracelular y a la hipertensión, la cual por lo general es leve, pero puede ser intensa. El edema no se presenta debido al mecanismo de escape (capítulo 21), pero existen pérdidas crónicas de  $\text{K}^+$  y de  $\text{H}^+$ . Como consecuencia, la marca distintiva de la hipertensión consiste en la hipertensión con la característica adicional de la hipopotasemia. Sin embargo, no siempre hay hipopotasemia. La actividad plasmática de la renina es baja y puede haber alcalosis.

La hipersecreción de desoxicorticosterona (DOC) también puede producir hipertensión por exceso de mineralocorticoides. La DOC posee menos actividad mineralocorticoide que la aldosterona, pero cuando está presente en cantidades mayores puede producir una retención importante del  $\text{Na}^+$ . La secreción de la DOC a diferencia de la secreción de la aldosterona, aumenta con la hipersecreción crónica de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), de manera que cualquier padecimiento que genere un incremento crónico en la secreción de la ACTH también puede producir exceso de mineralocorticoides. Éste es el caso en la deficiencia de  $17\alpha$  hidroxilasa; la deficiencia evita la síntesis del cortisol y, como consecuencia, aumenta la secreción de la ACTH. Sin embargo, la vía biosintética que lleva a la DOC está intacta y se incrementa la secreción de ésta. La DOC también explica la hipertensión en la variante hipertensora de la hiperplasia suprarrenal congénita. Ésta se debe a la deficiencia de  $11\beta$  hidroxilasa, lo cual evita la conversión de la DOC en cortisol y produce el aumento de la DOC circulante. Además, se evita la conversión del  $11$ -desoxicortisol en cortisol y esto aumenta la secreción de la ACTH.

Una variante interesante de la hipertensión por mineralocorticoides corresponde al aldosteronismo

remediable con glucocorticoides (ARG). En este trastorno autosómico dominante la ACTH produce hipersecreciones prolongadas de aldosterona y de glucocorticoides. Los genes codificantes de la aldosterona sintasa y de la  $11\beta$  hidroxilasa son 95% idénticos y se localizan cercanos entre sí en el cromosoma 8. En el ARG se presenta un cruzamiento desigual durante el desarrollo y la porción 5' reguladora del gen de la  $11\beta$  hidroxilasa se fusiona con la región codificante del gen para la aldosterona sintasa, de manera que la ACTH induce la aldosterona sintasa. La hipertensión resultante varía en intensidad, pero con frecuencia es más intensa que la hipertensión del hiperaldosteronismo primario. Presuntamente esto se debe a que los tumores causantes del hiperaldosteronismo primario se desarrollan en la vida tardía, en tanto que el defecto congénito en el ARG se presenta con inicio en la vida embrionaria temprana. En el ARG las enfermedades vasculares cerebrales se presentan con frecuencia. El ARG se puede tratar mediante la administración de glucocorticoides en dosis que supriman la secreción de la ACTH. La selección cuidadosa de la dosis permite lograr la inhibición de la secreción de la ACTH sin las características clínicas del síndrome de Cushing.

Otro padecimiento que imita el efecto de la secreción excesiva de mineralocorticoides corresponde al exceso aparente de mineralocorticoides. *In vitro*, los receptores de mineralocorticoides son tan sensibles a los glucocorticoides como lo son a los mineralocorticoides, pero *in vivo* los efectos mineralocorticoides se producen sólo con las hormonas mineralocorticoides. Esto se debe a la presencia en la vecindad del receptor de la  $11\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2, una enzima que convierte los glucocorticoides cortisol y corticosterona en su derivado 11-ceto, relativamente inactivo (figura 11-18). Con la ausencia congénita de esta enzima, o con la inhibición mediante sustancias como el ajeno, que contiene el inhibidor enzimático ácido glucirretínico, los glucocorticoides presentan actividades mineralocorticoides y glucocorticoides *in vivo*. Como los glucocorticoides normalmente se presentan en cantidades mucho mayores que los mineralocorticoides, el efecto de los primeros es relativamente grande.

- Exceso de glucocorticoides: en el síndrome de Cushing hay una incidencia mayor de hipertensión que la normal, lo cual indica que el cortisol, así como los mineralocorticoides, puede producir hipertensión. No se ha establecido el mecanismo involucrado, si bien existen varias posibilidades. Primera, los glucocorticoides estimulan la secreción hepática de angiotensinógeno y, como ya se mencionó, esto incrementa la angiotensina II circulante, a menos que la inhibición por retroalimentación en la secreción de la renina sea capaz de compensar tal aumento. Segunda, la ACTH estimula la secreción de la DOC, y el aumento en la cantidad de este esteroide tiene actividad mineralocorticoide apreciable. Tercera, se dispone de evidencia respecto a que los glucocorticoides sensibilizan el músculo liso vascular al efecto contráctil de las catecolaminas.
- Secreción excesiva de catecolaminas: los incrementos en la secreción de noradrenalina por la médula supra-

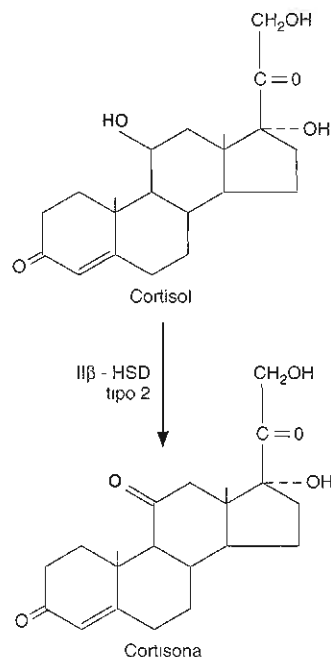


Figura 11-18. Conversión de cortisol en su derivado 11-ceto, la cortisona, por acción de la deshidrogenasa de  $11\beta$  hidroxisteroides ( $11\beta$ -HSD) tipo 2. Esta enzima también cataliza la conversión de la corticosterona a su derivado 11-ceto, la 11-dehidrocorticosterona. Los derivados ceto no se unen con los receptores para mineralocorticoides. La  $11\beta$ -HSD tipo 2 cataliza reacciones similares, pero son reversibles, mientras que las catalizadas por el tipo 1 de la enzima no lo son.

renal aumentan la presión sistólica y la diastólica, y los incrementos en la secreción de adrenalina pueden tener el mismo efecto. Los tumores de la médula suprarrenal (feocromocitomas) causan hipertensión. Estos tumores se comentan en el capítulo 12. Por lo general, los tumores secretores de noradrenalina producen hipertensión sostenida, al igual que aquellos que secretan adrenalina. Sin embargo, cerca de 15% de los tumores tienen secreción episódica, producen brotes intermitentes de palpitaciones, cefalea, glucosuria e hipertensión sistólica extrema. Los mismos síntomas se producen con la inyección aguda de una dosis alta de adrenalina.

Los feocromocitomas se pueden diagnosticar al medir las catecolaminas circulantes o urinarias, o los metabolitos de ambas. Como alternativa, puede administrarse clonidina, un agonista  $\alpha_2$  adrenérgico con actividad central que disminuye el estímulo eferente simpático. Entonces, disminuye la presión en los pacientes con hipertensión esencial, pero tiene poco o ningún efecto en los pacientes con feocromocitoma. El mecanismo de la acción central de la clonidina para disminuir la descarga simpática aún no se conoce, es posible que implique a los receptores para imidazol.

En muchos casos la curación se logra con el retiro quirúrgico del feocromocitoma. Sin embargo, estos tumores pueden ser múltiples, pueden recidivar, y pueden ser malignos con metástasis.

### F. Hormonas natriuréticas

En vista de que la retención del  $\text{Na}^+$  debida al exceso de mineralocorticoides produce hipertensión, pudiera verse con sorpresa que también se sospeche de una hormona natriurética como causante de hipertensión. El péptido natriurético auricular (ANP) y otros péptidos natriuréticos de origen cardíaco producen pérdida de sodio y generalmente disminuyen la presión arterial. Sin embargo, en la circulación existe una sustancia natriurética digitaliforme. La fuente de ésta parece estar en las suprarrenales, aunque también se ha dicho que es secretada por el hipotálamo. Esta sustancia, la cual puede corresponder a la ouabaína natural, inhibe la  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPasa. Esto ocasiona pérdida del  $\text{Na}^+$  en la orina, pero con acumulación celular del  $\text{Ca}^{2+}$  como consecuencia de la disminución del gradiente del  $\text{Na}^+$  a través de la membrana celular. Este aumento en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular produce la contracción del músculo liso vascular. Como consecuencia, aumenta la presión arterial. Sin embargo, continúan sin establecerse las importancias fisiológica y fisiopatológica de esta hormona natriurética, y hasta el momento no es posible considerar a la hipersecreción de dicha hormona como una causa demostrada de hipertensión clínica.

### G. Trastornos neurales

En las personas normales el sistema nervioso tiene una participación esencial en la conservación de la presión arterial (véase antes). La clonidina y otros fármacos disminuyen la presión arterial mediante su acción en el cerebro para disminuir la descarga simpática, y varios de los tratamientos más efectivos para la hipertensión crónica actúan en la periferia, donde disminuyen los efectos de la descarga simpática vasomotora en los vasos sanguíneos y el corazón. Éstas y otras observaciones sugieren que la hipertensión clínica puede deberse a anomalías del SNC. En los animales de experimentación la interrupción del estímulo aferente al SNC proveniente de los barorreceptores produce aumento de la presión arterial. Sin embargo, en tales animales el énfasis se ha puesto sobre la variabilidad de la presión arterial, más que en cualquier incremento consistente de la presión arterial promedio. Existe cierta evidencia de que la presión crónica sobre la cara ventrolateral rostral del bulbo raquídeo (figura 11-13), ocasionada por alteraciones anatómicas, puede causar hipertensión en los humanos. Sin embargo, esta evidencia es motivo de controversia; aún no puede decirse que ésta sea una causa establecida de hipertensión.

### H. Óxido nítrico

Una observación intrigante reciente en animales de experimentación consiste en que la administración de inhibidores de la producción de óxido nítrico (NO) incrementa la presión arterial. Además, en los ratones con supre-

sión génica (*knockou*) génico en los cuales se ha alterado la expresión genética de la variante endotelial de la óxido nítrico sintasa, se presenta un incremento sostenido de la presión arterial. Estas observaciones sugieren la existencia de un efecto crónico del NO para disminuir la presión arterial, y alientan la posibilidad de que las inhibiciones de la producción o de los efectos del NO podrían constituir una causa de hipertensión en los humanos.

### I. Facilitación del intercambio $\text{Na}^+-\text{H}^+$

En aproximadamente 50% de los pacientes con hipertensión esencial se fortalece la función de un ubicuo intercambiador  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  en las membranas celulares, regulador del pH. La evidencia reciente indica que esto se acompaña con un polimorfismo en el gen para una de las subunidades  $\beta$  de una proteína G, polimorfismo que facilita la función de dicha proteína G. Sin embargo, permanece sin determinarse la importancia general de esta anomalía.

### J. Interrelación con la resistencia a la insulina

En los pacientes con hipertensión esencial existe una incidencia mayor de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y obesidad, así como en los parientes normotensos de estos pacientes, que en la población general o en los pacientes con hipertensión de causas desconocidas. Esta combinación de anomalías es a veces llamada síndrome X y más recientemente síndrome metabólico. Estas observaciones han llevado a algunos a especular que en ciertos pacientes la resistencia a la insulina incrementa la secreción de insulina, y la hiperinsulinemia resultante estimula el sistema nervioso simpático para producir la hipertensión. Más aún, y en los perros y en los humanos las infusiones prolongadas de insulina tienen un efecto ligeramente vasodilatador más que vasoconstrictor, y en un cuidadoso estudio de pacientes obesos con hipertensión, la infusión prolongada de insulina produjo una disminución ligera en la presión arterial, en vez de un incremento en ésta. Por tanto, si bien permanecen desconocidas las causas de la resistencia a la insulina, de la hiperinsulinemia, de la obesidad y de la hiperlipidemia, parece improbable que el aumento de la resistencia a la insulina sea una causa importante de hipertensión esencial.



### AUTOEVALUACIÓN

14. Describir cinco hallazgos físicos en la hipertensión severa o de larga duración.
15. Mencionar 10 causas conocidas de hipertensión y los mecanismos por los cuales se podría identificar a cada una como origen de la hipertensión en un paciente.
16. ¿En qué consiste el efecto sobre la presión arterial en el ratón de la dilaceración del gen para la variante endotelial de la NOS?

## ESTADO DE CHOQUE

El término "choque" se utiliza para denotar varios padecimientos. Éstos incluyen la respuesta al paso de la corriente eléctrica a través del cuerpo; el estado que sigue inmediatamente después de la interrupción de la médula espinal; y la reacción de aturdimiento ante malas noticias. En el contexto actual se refiere a una anomalía en el sistema circulatorio en la cual existe una perfusión tisular inadecuada debido a un gasto cardíaco relativo o absolutamente inadecuado. Las causas se dividen en cuatro grupos: volumen de sangre inadecuado para llenar el sistema vascular (choque hipovolémico); incremento en el tamaño del sistema vascular producido por vasodilatación en presencia de un volumen normal de sangre (choque distributivo, vasógeno o de baja resistencia); gasto cardíaco inadecuado como resultado de anomalías cardíacas (choque cardíogeno); y gasto cardíaco inadecuado debido a la obstrucción al flujo sanguíneo en los pulmones o el corazón (choque obstructivo). En el cuadro 11-5 se establecen los ejemplos de los padecimientos o enfermedades capaces de producir cada tipo.

### CHOQUE HIPOVOLÉMICO

El choque hipovolémico se caracteriza por hipotensión; un pulso rápido y filamentosos; una piel fría, pálida y hú-

meda; sed intensa; respiración rápida; e inquietud o, de manera alternativa, estupor. El volumen urinario disminuye de modo considerable. Sin embargo, ninguno de estos hallazgos se presenta de manera invariable. El choque hipovolémico por lo general se subdivide en categorías con base en la causa. El uso de términos como choque hemorrágico, choque traumático, choque quirúrgico y choque por quemadura tiene algo de beneficio, ya que si bien existen similitudes entre las diversas modalidades del choque, existen características importantes únicas para cada uno.

En el choque hipovolémico y otras variantes de choque, la perfusión inadecuada de los tejidos da lugar al incremento en la glucólisis anaerobia, con producción de grandes cantidades de ácido láctico. En los casos graves la concentración del lactato sanguíneo aumenta desde un valor normal de aproximadamente 1 hasta 9 mmol/L o más. La acidosis láctica resultante deprime el miocardio, disminuye la capacidad de respuesta vascular periférica a las catecolaminas, y puede llegar a ser lo bastante intensa como para producir coma.

En la defensa del volumen del líquido extracelular participan múltiples reacciones compensadoras (cuadro 11-6). La gran cantidad de reacciones que han evolucionado indica la importancia de conservar el volumen sanguíneo para la supervivencia.

La disminución en la presión de pulso o en la presión arterial promedio disminuye la cantidad de impulsos ascendentes al encéfalo provenientes de los barorreceptores arteriales, y el resultado consiste en el incremento de la descarga vasomotora. La vasoconstricción es generalizada y respeta sólo los vasos del encéfalo y del corazón. Los vasos coronarios se dilatan debido al aumento del metabolismo cardíaco secundario al incremento en la frecuencia cardíaca. La vasoconstricción en la piel explica la frialdad y la palidez, y la vasoconstricción en los riñones explica la detención de la función renal.

La respuesta cardíaca inmediata a la hipovolemia corresponde a la taquicardia. Con la pérdida más extensa de volumen, la bradicardia puede sustituir a la taqui-

**Cuadro 11-5. Tipos de choque con ejemplos de los trastornos o padecimientos que pueden causar cada tipo**

<b>Choque hipovolémico (disminución del volumen sanguíneo)</b>
Hemorragia
Trauma
Cirugía
Quemaduras
Pérdida de líquido asociada al vómito o diarrea
<b>Choque distributivo (vasodilatación notable; también llamado choque vasógeno o de baja resistencia)</b>
Desmayo (choque neurogénico)
Anafilaxia
Sepsis (también causa hipovolemia debido a un incremento en la permeabilidad capilar con pérdida de líquido hacia los tejidos)
<b>Choque cardíogeno (gasto cardíaco inadecuado por un corazón enfermo)</b>
Infarto del miocardio
Insuficiencia cardíaca congestiva
Arritmias
<b>Choque obstructivo (obstrucción al flujo sanguíneo)</b>
Neumotórax a tensión
Embolia pulmonar
Tumor cardíaco
Taponamiento cardíaco

**Cuadro 11-6. Reacciones compensadoras activadas por la hipovolemia**

Vasoconstricción
Taquicardia
Venoconstricción
Taquipnea → Incremento de la ventilación torácica
Inquietud → Incremento de la bomba muscular esquelética (en algunos casos)
Incremento del movimiento del líquido intersticial hacia los capilares
Incremento en la secreción de vasopresina
Incremento en la secreción de glucocorticoides
Incremento en la secreción de renina y aldosterona
Incremento en la secreción de eritropoyetina
Incremento en la síntesis de proteínas plasmáticas



cardia; en tanto que ésta reaparece con la hipovolemia muy intensa. La bradicardia puede deberse a la aparición de un reflejo depresor mediado en el vago, quizá vinculado con el intento de limitar la pérdida sanguínea.

La vasoconstricción en los riñones disminuye la filtración glomerular. Esto reduce la pérdida de agua, pero llega un punto en el cual los productos nitrogenados del metabolismo se acumulan en la sangre (azoemia prerrenal). Con la hipotensión prolongada se puede presentar la lesión tubular renal grave que dé origen a la insuficiencia renal aguda.

La disminución en la presión arterial y la menor capacidad portadora de  $O_2$  de la sangre, debidas a la pérdida de eritrocitos, resulta en la estimulación de los quimiorreceptores carotídeos y aórticos. Esto no sólo estimula la respiración, también incrementa la descarga vasoconstrictora. En la hipovolemia intensa, la presión es tan escasa que ya no se presenta la descarga proveniente de los barorreceptores carotídeos y aórticos. Esto acontece cuando la presión arterial promedio está en aproximadamente 70 mm Hg. En estas circunstancias, con la detención de la descarga aferente proveniente de los quimiorreceptores en las vías del seno carotídeo y de los nervios vagos, se presenta una disminución adicional paradójica en la presión arterial, en vez de un incremento.

La hipovolemia produce un incremento notable en las concentraciones circulantes de las hormonas presoras angiotensina II, adrenalina, noradrenalina y vasopresina. También aumenta la secreción de la ACTH, y ésta, junto con la angiotensina II, producen un incremento agudo en la secreción de la aldosterona. Las retenciones del  $Na^+$  y agua resultantes ayudan a la reexpansión del volumen sanguíneo.

### Choque refractario

Algunos pacientes con hipovolemia o choque séptico mueren poco después del inicio del trastorno, y otros se recuperan a medida que los mecanismos compensadores restauran gradualmente la normalidad circulatoria. En un grupo intermedio de pacientes el choque persiste durante horas y evoluciona de manera gradual. Finalmente llega a un estado en el cual ya no hay respuesta a los vasopresores y el gasto cardíaco permanece deprimido, incluso si el volumen sanguíneo se normaliza. Este padecimiento se conoce como choque refractario. Se acostumbra denominarlo choque irreversible, y los pacientes mueren a pesar del tratamiento vigoroso. Sin embargo, cada día se salvan más y más pacientes conforme aumenta la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y se mejora el tratamiento. Por tanto, el término de "choque refractario" parece más apropiado.

Al parecer, varios factores hacen el choque refractario. Los esfínteres precapilares están cerrados durante varias horas, pero a continuación se relajan en tanto que las vénulas poscapilares permanecen cerradas. Por tanto, la sangre fluye a los capilares y permanece en éstos. Varios mecanismos de retroalimentación positiva contribuyen al estado refractario. Por ejemplo, la isquemia cerebral deprime las descargas vasomotora y cardíaca y da lugar a

la disminución de la presión arterial, lo cual empeora el choque. Esto, a su vez, produce una disminución adicional en el flujo sanguíneo encefálico. Además, en el choque intenso disminuye el flujo sanguíneo miocárdico. La insuficiencia miocárdica hace menos eficaz la acción de bombeo del corazón y, como consecuencia, empeora el choque y disminuye más el flujo sanguíneo cardíaco.

Una complicación tardía del choque con una tasa de mortalidad muy grande consiste en la lesión pulmonar con producción de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. La causa parece ser la lesión de la célula endotelial capilar y la lesión de las células epiteliales alveolares con liberación de citocinas (capítulo 9).

### Variantes del choque hipovolémico

Es probable que el choque hemorrágico sea la variante más estudiada del estado de choque debido a la facilidad para producirlo en animales de experimentación. Con la hemorragia moderada (5 a 15 mL/kg corporal) disminuye la presión de pulso, pero la presión arterial promedio puede permanecer normal. Con una hemorragia más intensa, la presión arterial disminuye invariablemente.

Después de la hemorragia se reemplaza gradualmente la proteína plasmática perdida en la sangre mediante síntesis hepática, y la concentración plasmática de las proteínas regresa a la normalidad en 3 a 4 días. El incremento en la eritropoyetina circulante aumenta la formación de eritrocitos, pero se necesitan 4 a 8 semanas para restaurar la cifra normal de eritrocitos.

El choque traumático se desarrolla cuando existe una lesión intensa del músculo y del hueso. Este tipo de choque se presenta en las bajas durante el combate y en las víctimas de accidente automovilístico. El sangrado de las partes lesionadas es la causa principal del estado de choque. Es notable la cantidad de sangre que puede llegar a alojarse en un sitio que presenta una lesión de apariencia relativamente menor; por ejemplo, los músculos gruesos pueden acomodar un litro de sangre extravasada con un incremento en el diámetro de sólo 1 cm.

Cuando el estado de choque se acompaña de aplastamiento muscular extenso (síndrome de aplastamiento), la dilaceración del músculo esquelético constituye un problema serio adicional. Al liberar la presión en los tejidos y obtener éstos de nuevo perfusión sanguínea se generan radicales libres, y éstos producen destrucción tisular adicional (lesión inducida por reperfusión). El incremento del  $Ca^{2+}$  en las células lesionadas puede alcanzar concentraciones tóxicas. A la circulación ingresan grandes cantidades del  $K^+$ . En los riñones se pueden acumular la mioglobina y otros productos provenientes del tejido reperfundido; la filtración glomerular en los riñones ya está disminuida por la hipotensión y los túbulos pueden obstruirse y producir anuria.

El choque quirúrgico se debe a combinaciones en varias proporciones de hemorragia externa, sangrado en los tejidos lesionados y deshidratación.

En el choque por quemadura existe pérdida de plasma a partir de las superficies quemadas, y el hematocrito aumenta en vez de disminuir, lo que produce intensa hemo-

concentración. Además, tienen lugar complejos cambios metabólicos. Por estas razones, más los problemas de fácil infección en las superficies quemadas y de lesión renal, la tasa de mortalidad en las quemaduras de tercer grado con afección mayor de 75% del cuerpo resulta cercana a 100%.

## CHOQUE DISTRIBUTIVO

En el choque distributivo se presenta la mayor parte de los síntomas y signos descritos antes. Sin embargo, la vasodilatación hace que la piel esté caliente más que fría y viscosa. El choque anafiláctico es un buen ejemplo de choque distributivo. En este padecimiento, una reacción alérgica acelerada da lugar a la liberación de grandes cantidades de histamina, lo cual produce vasodilatación notable. La presión arterial disminuye debido a que el tamaño del sistema vascular excede la cantidad de sangre en él, incluso con un volumen normal de sangre.

Un segundo tipo de choque distributivo corresponde al choque neurógeno, en el cual una descarga súbita de actividad autónoma genera vasodilatación y acumulación de sangre en las venas. La disminución resultante en el retorno venoso disminuye el gasto cardíaco y con frecuencia produce desmayo, o síncope, una pérdida súbita y transitoria del estado de conciencia. Una variante frecuente consiste en el síncope postural (hipotensión ortostática), el cual se presenta al levantarse de una posición sentada o en decúbito. Esto se presenta con frecuencia en los pacientes bajo administración de fármacos bloqueadores de la descarga simpática, o los efectos de ésta sobre los vasos sanguíneos. Ponerse de nuevo en posición horizontal restaura el flujo sanguíneo hacia el encéfalo y se recupera el estado de conciencia. La presión en el seno carotídeo producida, por ejemplo, por un collar apretado puede producir bradicardia e hipotensión suficientes para dar lugar al desmayo (síncope del seno carotídeo). Al desmayo desencadenado por diversas actividades se le han dado nombres apropiados como síncope por micción, síncope por tos, síncope por deglución y síncope por esfuerzo.

Por lo general, el síncope debido al choque neurógeno es benigno. Sin embargo, debe diferenciarse del síncope debido a otras causas y, por tanto, amerita investigación. Aproximadamente 25% de los episodios de síncope tienen origen cardíaco y se deben a una obstrucción transitoria del flujo sanguíneo a través del corazón, o a la disminución súbita en el gasto cardíaco producida por diversas arritmias cardíacas. Además, el desmayo es el síntoma de presentación en 7% de los pacientes con infartos del miocardio.

Otra variante del choque distributivo corresponde al choque séptico. Este trastorno se expone en detalle en el capítulo 4. En la actualidad éste constituye la causa más frecuente de muerte en las unidades de cuidados intensivos estadounidenses. Consiste en un padecimiento complejo que puede incluir elementos del choque hipovolémico debido a la pérdida de plasma en los tejidos ("tercer espacio") y del choque cardiogénico por las toxinas que deprimen el miocardio. Es asociado con la producción excesiva de NO, y

la terapia con fármacos que eliminan el NO pueden tener un efecto benéfico.

El síndrome de choque tóxico estreptocócico es una forma particularmente grave de choque séptico, en el que el grupo de estreptococos A infecta los tejidos profundos; la proteína M en la superficie de esas bacterias tiene un efecto antifagocítico. También se libera dentro de la circulación, donde se agrega con el fibrinógeno.

## CHOQUE CARDIÓGENO

Se genera cuando el deterioro de la función de bomba del corazón llega hasta el punto que el flujo sanguíneo hacia los tejidos ya no es adecuado para satisfacer las demandas metabólicas en reposo, al padecimiento resultante se le denomina choque cardiogénico. Lo más frecuente es que se deba a infarto extenso del ventrículo izquierdo, pero también puede deberse a otras enfermedades que comprometen intensamente la función ventricular. Los síntomas corresponden a los del choque hipovolémico más congestiones pulmonar y visceral debidas a la insuficiencia del corazón para empujar toda la sangre venosa que regresa a éste. Como consecuencia, el padecimiento a veces se denomina "choque congestivo". La incidencia de choque en los pacientes con infarto del miocardio es de aproximadamente 10%, y la tasa de mortalidad entre 60 y 90%.

## CHOQUE OBSTRUCTIVO

El cuadro del choque congestivo también se presenta en el choque obstructivo. Las causas incluyen la embolia pulmonar masiva, el neumotórax a tensión con torcimiento de las grandes venas, y el sangrado al pericardio con presión externa sobre el corazón (taponamiento cardíaco). En los dos últimos padecimientos se requiere la intervención inmediata para evitar la muerte. El pulso paradójico se presenta en el taponamiento cardíaco. Normalmente la presión arterial disminuye cerca de 5 mm Hg durante la inspiración. En el pulso paradójico se exagera esta respuesta, y la presión arterial disminuye 10 mm Hg o más como resultado del aumento en la presión ejercida sobre la superficie externa del corazón por el líquido dentro del saco pericárdico. Sin embargo, el pulso paradójico también se presenta con dificultad respiratoria en el asma, el enfisema y la obstrucción de la vía respiratoria superior intensos.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consisten las cuatro variantes fisiopatológicas principales del estado de choque?
- Mencionar tres consecuencias fisiopatológicas de la acidosis láctica en el estado de choque.
- Mencionar tres factores que tienden a hacer refractario el estado de choque.

20. Describir cinco variantes específicas del choque hipovolémico.
21. Mencionar tres variantes específicas del choque distributivo y establezca la diferencia entre ellas y el choque hipovolémico.

- C. ¿Cuáles son algunas de las complicaciones importantes de la hipertensión?
- D. ¿Cuáles son algunas causas de la hipertensión?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

### CASO 40

Un varón afroamericano de 56 años de edad se presenta a la clínica para una exploración física de rutina. No ha visitado a un médico desde hace 10 años. Al llegar se registra una presión arterial de 160/90 mm Hg.

#### Preguntas

- A. ¿Este varón tiene hipertensión? ¿Por qué sí o por qué no?
- B. ¿Qué hallazgos físicos podrían estar presentes si tuviera hipertensión desde hace mucho tiempo?

### CASO 41

Una mujer joven es traída a la sala de urgencias por una ambulancia después de un accidente automovilístico grave. Está inconsciente. Su presión arterial es de 64/40 mm Hg, frecuencia cardiaca 150 lpm. Está intubada y se le ventila en forma manual. No hay evidencia de traumatismo craneoencefálico. Las pupilas miden 2 mm y reaccionan. Tiene movimientos de retiro ante el dolor. La exploración cardiaca no revela soplos, galope ni frote. En la auscultación, los campos pulmonares están limpios. El abdomen está tenso, con disminución de los ruidos intestinales. Las extremidades están frías y pegajosas, con pulsos filiformes. A pesar de la reanimación agresiva con sangre y líquidos, la paciente muere.

#### Preguntas

- A. ¿Cuáles son las cuatro principales causas fisiopatológicas del choque? ¿Cuál era probable en este paciente?
- B. ¿Qué mecanismo patogénico explica la falta de respuesta de esta paciente? ¿Y cuál explica las extremidades frías y pegajosas?
- C. ¿Qué formas de choque hipovolémico pudieron haber estado presentes en esta paciente? ¿Por qué?

## REFERENCIAS

### Generales

- Dampney RAL: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 1994; 74:323.
- Dibona GF: Nervous kidney: Interaction between renal nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *J Hypertens* 2000;36:1083.
- Ferrara N, Alitalo K: Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med* 1999;5:1359.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321.
- Mark DB, Felker GM: B-type natriuretic peptide—a biomarker for all seasons? *N Engl J Med* 2004;350:718.
- Rubattu S *et al.*: In the search for stroke genes: A long and winding road. *Am J Hypertens* 2004;17:197.
- Wright SJ: Human embryonic stem-cell research: science and ethics. *Am Scientist* 1999;87:352.

### Atherosclerosis

- Anderson TJ *et al.*: Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B.

- Becker AE *et al.*: The role of inflammation and infection in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 2001;52:289.
- Brewer HB Jr: Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004;350:1491.
- De Caterina R, Zampolli A: From asthma to atherosclerosis—5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med* 2004;356:4.
- Klett EL, Patel SB: Biomedicine. Will the real cholesterol transporter please stand up? *Science* 2004;303:1149.
- Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233.

### Hipertensión

- Corvol P, Jeanmaitre X: Molecular genetics of human hypertension: Role of angiotensinogen. *Endocr Rev* 1997;18:662.
- Izzo JL, Black HR (editors): *Hypertension Primer*, 2nd ed. American Heart Association, 1999.
- Reaven GM *et al.*: Hypertension and associated metabolic abnormalities: The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374.
- Rubin PC (editor): *Hypertension in Pregnancy*. Elsevier, 2000.

The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of Hypertension. JAMA 2003;289:2560.

Wilkinson IB, Cockcroft JP: Mind the gap: Cardiovascular risk and isolated systolic hypertension. Am J Hypertens 2001;13:1315.

### Estado de choque

Barry WL *et al.*: Cardiogenic shock: therapy and prevention. Clin Cardiol 1998;21:72.

Brown EJ: The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. N Engl J Med 2004;350:2092.

Choi PT *et al.*: Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: A systematic review. Crit Care Med 1999;27:200.

De Angelo J: Nitric oxide scavengers in the treatment of shock associated with the systemic inflammatory response syndrome. Expert Opin Pharmacother 1999;1:19.

Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. N Engl J Med 2001;345:588.

Levi M, ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 1999;341:586.

La médula suprarrenal secreta catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Las catecolaminas ayudan a preparar al individuo para afrontar las situaciones de urgencia. El trastorno principal de la médula suprarrenal corresponde al feocromocitoma, neoplasia caracterizada por la secreción excesiva de catecolaminas.

menos densas y las células secretoras de noradrenalina con gránulos menores y muy densos. No se han identificado células secretoras de dopamina separadas. Novena por ciento de las células medulares corresponden al tipo secretor de adrenalina y 10% al tipo secretor de noradrenalina.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DE LA MEDULA SUPRARRENAL

### ANATOMÍA

La médula suprarrenal corresponde a la porción central de color rojo-azulado de la glándula suprarrenal (figura 21-2). Algunas veces se localiza tejido medular accesorio en el retroperitoneo cerca de los ramos simpáticos o a lo largo de la costa abdominal (paraganglio) (figura 12-1).

### HISTOLOGÍA

La médula suprarrenal está constituida por células poliédricas arregladas en cordones o racimos. Desde el punto de vista embrionario, las células de la médula suprarrenal derivan de las células de la cresta neural. Las células medulares están irrigadas por fibras nerviosas preganglionares simpáticas que llegan a la glándula en la vía de los nervios espinales. Las células medulares parenquimatosas acumulan y almacenan sus productos hormonales en gránulos densos secretorios muy notables de 150 a 350 nm de diámetro. Desde el punto de vista histológico, estas células y los gránulos tienen gran similitud por las sales de cromo (reacción cromafín) y, por tanto, se denominan células cromafínicas y gránulos cromafínicos. Los gránulos contienen las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. Desde el punto de vista morfológico es posible diferenciar dos tipos de células medulares: las células secretoras de adrenalina con gránulos mayores y

### FISIOLOGÍA

Las catecolaminas ayudan a regular el metabolismo, la contractilidad de los músculos cardíaco y liso, y la neurotransmisión.

### Formación, secreción y metabolismo de las catecolaminas

La médula suprarrenal secreta tres catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina. La secreción tiene lugar después de la liberación de acetilcolina a partir de las neuronas preganglionares que inervan las células medulares. En la figura 12-2 se muestran las principales vías biosintéticas y los intermediarios hormonales de las catecolaminas. En los humanos la mayor parte (80%) de la secreción de catecolamina por la médula suprarrenal corresponde a la adrenalina; la noradrenalina se secreta sobre todo en los terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático y en el SNC, en los cuales funciona como el neurotransmisor principal.

— Aproximadamente 70% de la adrenalina y de la noradrenalina y 85% de la dopamina presentes en el plasma están conjugados con sulfato y son inactivos. En decúbito la concentración plasmática normal de adrenalina libre es de aproximadamente 30 pg/mL (0.16 nmol/L) y en la posición de pie hay un incremento de 50 a 100%. La concentración plasmática normal de noradrenalina libre es de aproximadamente 300 pg/mL (1.8 nmol/L) y la concentración plasmática normal de dopamina libre es de aproximadamente 35 pg/mL (0.23 nmol/L).

La mayor parte del metabolismo de las catecolaminas se lleva a cabo dentro de los mismos tejidos donde se sintetizan, principalmente dentro del espacio de las catecolaminas desde las reservas vesiculares dentro de las

# Trastornos de la médula suprarrenal

Stephen J. McPhee, MD

La médula suprarrenal secreta catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Las catecolaminas ayudan a preparar al individuo para abordar las situaciones de urgencia. El trastorno principal de la médula suprarrenal corresponde al feocromocitoma, neoplasia caracterizada por la secreción excesiva de catecolamina.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

### ANATOMÍA

La médula suprarrenal corresponde a la porción central de color rojizo-café de la glándula suprarrenal (figura 21-2). Algunas veces se localiza tejido medular accesorio en el retroperitoneo cerca de los ganglios simpáticos o a lo largo de la aorta abdominal (paraganglio) (figura 12-1).

### HISTOLOGÍA

La médula suprarrenal está constituida por células poliédricas arregladas en cordones o racimos. Desde el punto de vista embrionario, las células de la médula suprarrenal derivan de las células de la cresta neural. Las células medulares están invadidas por fibras nerviosas preganglionares colinérgicas que llegan a la glándula en la vía de los nervios espláncnicos. Las células medulares parenquimatosas acumulan y almacenan sus productos hormonales en gránulos densos secretores muy notables de 150 a 350 nm de diámetro. Desde el punto de vista histológico, estas células y los gránulos tienen gran afinidad por las sales de cromo (reacción cromafín) y, por tanto, se denominan células cromafines y gránulos cromafines. Los gránulos contienen las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. Desde el punto de vista morfológico es posible diferenciar dos tipos de células medulares: las células secretoras de adrenalina con gránulos mayores y

menos densos, y las células secretoras de noradrenalina con gránulos menores y muy densos. No se han identificado células secretoras de dopamina separadas. Noventa por ciento de las células medulares corresponden al tipo secretor de adrenalina y 10% al tipo secretor de noradrenalina.

### FISIOLOGÍA

Las catecolaminas ayudan a regular el metabolismo, la contractilidad de los músculos cardíaco y liso, y la neurotransmisión.

### Formación, secreción y metabolismo de las catecolaminas

La médula suprarrenal secreta tres catecolaminas: adrenalina, noradrenalina y dopamina. La secreción tiene lugar después de la liberación de acetilcolina a partir de las neuronas preganglionares que inervan las células medulares. En la figura 12-2 se muestran las principales vías biosintéticas y los intermedios hormonales de las catecolaminas. En los humanos la mayor parte (80%) de la secreción de catecolamina por la médula suprarrenal corresponde a la adrenalina. La noradrenalina se presenta sobre todo en las terminaciones nerviosas del sistema nervioso simpático y en el SNC, en los cuales funciona como el neurotransmisor principal.

Aproximadamente 70% de la adrenalina y de la noradrenalina y 95% de la dopamina presentes en el plasma están conjugados con sulfato y son inactivos. En decúbito, la concentración plasmática normal de adrenalina libre es de aproximadamente 30 pg/mL (0.16 nmol/L); en la posición de pie hay un incremento de 50 a 100%. La concentración plasmática normal de noradrenalina libre es de aproximadamente 300 pg/mL (1.8 nmol/L), y la concentración plasmática normal de dopamina libre es de aproximadamente 35 pg/mL (0.23 nmol/L).

La mayor parte del metabolismo de las catecolaminas se lleva a cabo dentro de las mismas células donde se sintetizan, principalmente debido al escape de las catecolaminas desde las reservas vesiculares dentro del cito-

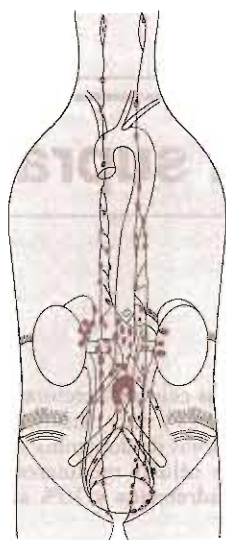


Figura 12-1. Distribución anatómica del tejido cromafín extrasuprarrenal en el recién nacido. (Reproducida con autorización de Coupland R: *The Natural History of the Chromaffin Cell*. Longman, Green, 1965.)

plasma. Estas reservas vesiculares existen en un equilibrio dinámico, con una fuga pasiva hacia fuera contrabalanceada por el transporte activo hacia adentro, controlado por los transportadores vesiculares monoaminos. En las neuronas catecolaminérgicas, la presencia de monoaminooxidasa en el citoplasma ocasiona la formación de catecolaldehídos reactivos. La producción de estos aldehídos tóxicos es dependiente de las dinámicas del intercambio monoamino axoplásmico-vesicular y de una conversión catalizada por enzima a ácidos no tóxicos o alcoholes. En los nervios simpáticos, el aldehído producido de la noradrenalina se convierte en 3,4-dihidroxi-fenilglicol. La subsecuente metilación-O extraneuronal ocasiona la producción de 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol, y su oxidación en el hígado catalizada por deshidrogenasas de aldehído y alcohol conduce a la formación de ácido vainililmandélico (AVM). Comparado con la desaminación, la metilación-O extraneuronal de noradrenalina y adrenalina a metanefrinas representa las vías menores del metabolismo.

La única fuente más grande de metanefrinas es la médula suprarrenal. En la circulación, las catecolaminas tienen una corta media vida de alrededor de 2 min. En condiciones normales sólo se excretan cantidades muy pequeñas de adrenalina libre (aproximadamente 6 µg/día) y de noradrenalina (alrededor de 30 µg/día), pero de AVM se excretan 700 µg diarios.

### Regulación de la secreción de catecolaminas

Los estímulos fisiológicos afectan la secreción medular mediante el sistema nervioso. Las células medulares se-

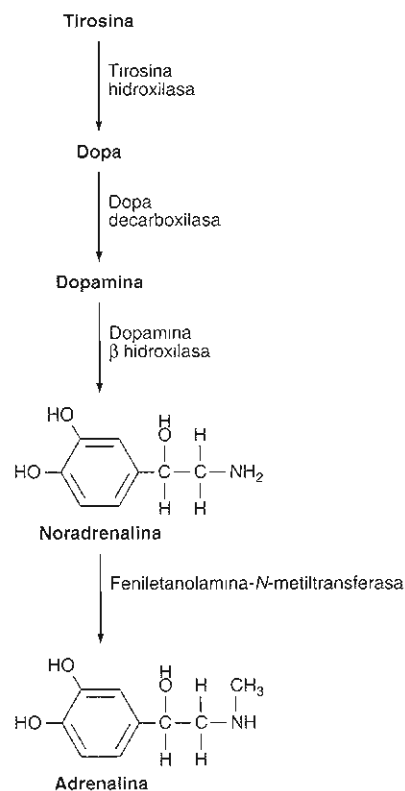


Figura 12-2. Biosíntesis de las catecolaminas. (Modificada y reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004. Obra publicada en español por el Manual Moderno, México.)

cretan catecolaminas después de la liberación de acetilcolina a partir de las neuronas preganglionares que las inervan. La secreción de catecolaminas es escasa en el estado basal y disminuye incluso más durante el sueño. En situaciones de urgencia hay un aumento en la secreción suprarrenal de catecolamina como parte de una descarga simpática generalizada que sirve para preparar al individuo para el estrés (respuesta de "luchar o huir"). La hipoglucemia y ciertos fármacos también constituyen potentes estimulantes de la secreción de catecolamina.

### Mecanismo de acción de las catecolaminas

Los efectos de la adrenalina y de la noradrenalina se median por sus respectivas acciones sobre dos clases de receptores: los receptores α y β adrenérgicos (cuadro 12-1). Los receptores α se subdividen en receptores α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>, y los receptores β en receptores β<sub>1</sub>, β<sub>2</sub> y β<sub>3</sub>. Los receptores α<sub>1</sub> median la contracción del músculo liso en los vasos sanguíneos y en las vías genitourinarias, e incre-

Cuadro 12-1. Efectos fisiológicos de las catecolaminas sobre los receptores adrenérgicos de tejidos especiales<sup>1</sup>

Órgano o tejido	Receptor adrenérgico	Efecto
Corazón (miocardio)	$\beta_1$ $\alpha_2, \beta_1$ $\beta_1$ $\beta_1$	Aumento en la fuerza de contracción (inotrópico) Aumento en la frecuencia de contracción (cronotrópico) Aumento en la excitabilidad (predispone a arritmia) Aumento de la velocidad de conducción del nodo AV
Vasos sanguíneos (músculo liso vascular)	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_2$	Vasoconstricción, hipertensión Vasodilatación
Riñón (células yuxtaglomerulares)	$\beta_1$	Aumenta la liberación de renina
Intestino (músculo liso intestinal)	$\alpha_1$ $\beta_2$	Aumento en el tono de esfínter (hiperpolarización); Disminución de la movilidad (relajación)
Páncreas (células B)	$\alpha_2$ $\beta_2$	Disminución en la liberación de insulina Disminución en la liberación de glucagón Aumento en la liberación de insulina Aumento en la gluconeogénesis
Hígado	$\alpha_1, \beta_2$	Aumento en la liberación de glucagón Aumento en la glucogenólisis Liberación de potasio
Tejido adiposo	$\alpha$ $\beta_1, \beta_3$	Disminución de la lipólisis Aumento de la lipólisis
Piel (glándulas apocrinas en manos, axilas)	$\alpha_1$	Aumento de la diaforesis
Pulmón (músculo liso bronquial)	$\beta_2$	Dilatación de bronquios y bronquiolos
Utero (músculo liso genitourinario)	$\alpha_1$ $\beta_2$	Contracción Relajación
Vejiga (músculo liso genitourinario)	$\alpha_1$ $\beta_2$	Contracción Relajación
Músculo esquelético	$\beta_2$	Vasodilatación Aumento de la glucogenólisis Aumento de la liberación de ácido láctico
Plaquetas	$\alpha_2$	Agregación
Sistema nervioso central	$\alpha$	Aumento del estado de alerta, ansiedad, temor
Nervios periféricos	$\alpha_2$	Disminución de la liberación de noradrenalina
La mayor parte de los tejidos	$\beta_3$	Aumento de la calorigénesis Aumento del metabolismo basal

Modificado y reproducido con autorización de Greenspan FS, Gardner DG, (editores): Basic and Clinical Endocrinology, 7th ed. McGraw-Hill, 2004. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

mentan la glucogenólisis. Los receptores  $\alpha_2$  median la relajación del músculo liso en las vías gastrointestinales y la vasoconstricción en algunos vasos sanguíneos. Los receptores  $\alpha_2$  también disminuyen la secreción de insulina. Los receptores  $\beta_1$  median incrementos en la frecuencia y en la fuerza de la contracción miocárdica, y estimulan la lipólisis y la liberación de renina. Los receptores  $\beta_2$  median la relajación del músculo liso en los bronquios, los vasos sanguíneos, las vías genitourinarias y gastrointestinales; e incrementan la gluconeogénesis y la glucogenólisis hepáticas, la glucogenólisis muscular y las liberaciones de insulina y de glucagón.

En la actualidad se conocen, al menos parcialmente, los mecanismos moleculares detrás de la función de los receptores adrenérgicos. La estimulación de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos generan el incremento de la concentración intracelular de calcio. Están involucrados varios

mecanismos. Primero, tiene lugar la activación de la fosfolipasa C mediante la proteína activadora de la unión del nucleótido de guanina, la  $G_s$ . La fosfolipasa C hidroliza el fosfolípido de la membrana, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, para generar los segundos mensajeros: el diacilglicerol y el inositol-1,4,5-trifosfato. El diacilglicerol, a su vez, activa la proteína cinasa C, y ésta fosforila varios sustratos celulares; y el inositol-1,4,5-trifosfato que estimula la liberación del calcio intracelular, lo cual inicia varias respuestas celulares.

La activación de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos resulta en la disminución del de adenosina monofosfato cíclico 3', 5' intracelular (cAMP). El mecanismo involucra la interacción del receptor con una proteína G inhibidora, la  $G_i$ , lo cual da lugar a la inhibición de la adenilciclase. La disminución en la concentración del cAMP da origen a la disminución en la actividad de la proteína c-

nasa A dependiente del cAMP. La proteína  $G_i$  también estimula los canales del  $K^+$  e inhibe los canales del calcio sensibles al voltaje.

Por otra parte, los receptores  $\beta$  adrenérgicos estimulan la adenilciclase mediante la  $G_s$ . Por tanto, la activación de los receptores  $\beta$  adrenérgicos da lugar al incremento del cAMP, la activación de la proteína cinasa A dependiente del cAMP y la subsiguiente fosforilación de diversas proteínas celulares. La proteína  $G_s$  también puede activar directamente los canales del calcio sensibles al voltaje en la membrana plasmática del músculo cardíaco y esquelético.

Los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  por lo general se localizan en órganos y tejidos (p. ej., corazón e intestino) están fuertemente innervados la activación por, y situados como si fueran rápidamente activados por estimulación de los nervios simpáticos. Los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  son estimulados preferentemente por la noradrenalina, en especial por la liberada en las terminaciones nerviosas. A diferencia de ello, los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y  $\beta_2$  por lo general se localizan en sitios de posesión en órganos y tejidos (p. ej., músculos uterino, bronquial y esquelético) lejanos a los sitios de liberación de la noradrenalina. Los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  y  $\beta_2$  se estimulan preferentemente por las catecolaminas circulantes, en especial por la adrenalina.

### Efectos de las catecolaminas

Las catecolaminas se han denominado las hormonas de lucha o huida debido a que sus efectos sobre el corazón, los vasos sanguíneos, el músculo liso y el metabolismo ayudan al organismo para responder al estrés. En el cuadro 12-1 se muestran los principales efectos fisiológicos de las catecolaminas.

La noradrenalina produce vasoconstricción en la circulación periférica de la mayor parte de los órganos (en la vía de los receptores  $\alpha_1$ ). La adrenalina produce vasodilatación, en la vía de los receptores  $\beta_2$ , en el músculo esquelético y en el hígado, y vasoconstricción en el resto. La primera por lo general sobrepasa a la segunda y, por esta razón, la adrenalina casi siempre disminuye la resistencia periférica total.

La noradrenalina produce aumentos en las presiones sanguíneas sistólica y diastólica. Este aumento estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos y resulta en bradicardia refleja y una disminución en el gasto cardíaco. La adrenalina produce ensanchamiento de la presión de pulso, pero no estimula los barorreceptores en el mismo grado, de manera que aumentan el pulso y el gasto cardíaco.

Los efectos de las catecolaminas sobre el metabolismo incluyen los efectos sobre la glucogenólisis, la lipólisis y la secreción de insulina, mediados por receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ . Los efectos metabólicos son principalmente de la acción de la adrenalina sobre cuatro tejidos blanco: hígado, músculo, páncreas y tejido adiposo (cuadro 12-1). El resultado consiste en un incremento en las concentraciones de los ácidos grasos libres y de la glucosa circulantes. El incremento en el suministro de estas dos sustancias ayuda a proporcionar suministros

adecuados de combustible metabólico al sistema nervioso y al músculo durante el estrés fisiológico.

Las cantidades de adrenalina y noradrenalina plasmáticas circulantes necesarias para producir estos efectos variados se han determinado mediante la infusión de catecolaminas en personas en reposo. El umbral de la noradrenalina respecto a los efectos cardiovascular y metabólico está aproximadamente a 1 500 pg/mL, o cerca de cinco veces más la concentración basal. En las personas normales la concentración de la noradrenalina plasmática rara vez excede este umbral. Sin embargo, el umbral de la adrenalina respecto a la taquicardia tiene lugar con una concentración plasmática de aproximadamente 50 pg/mL, o casi dos veces más la concentración basal. El umbral para los incrementos de la presión arterial sistólica y para la lipólisis está aproximadamente en 75 pg/mL; para los aumentos de la glucosa y del lactato alrededor de 150 pg/mL; y para el aumento en la secreción de insulina, aproximadamente 40 pg/mL. Las concentraciones de adrenalina plasmática en las personas normales con frecuencia exceden estos umbrales.

Se desconoce el efecto fisiológico de la dopamina circulante. Centralmente la dopamina actúa para inhibir la secreción de prolactina. En la periferia, la inyección de dosis pequeñas de dopamina produce vasodilatación renal, probablemente mediante el enlace a un receptor dopaminérgico específico. En dosis moderadas también produce vasodilatación de las circulaciones mesentérica y coronaria, y vasoconstricción periférica. Tiene efecto inotrópico positivo sobre el corazón, mediado por la acción de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos. Las dosis de moderadas a grandes de dopamina incrementan la presión arterial sistólica sin afectar la presión diastólica.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el origen embrionario de las células de la médula suprarrenal?
2. ¿Cuáles fibras inervan la médula suprarrenal?
3. ¿Cuáles catecolaminas secreta la médula suprarrenal humana? De éstas, ¿cuál es producto principal?
4. ¿Cuáles son los principales estímulos fisiológicos de la secreción de catecolaminas?
5. ¿Cuáles son los subtipos y la distribución de los receptores de catecolamina?
6. ¿En qué consisten los procesos fisiológicos controlados por cada subtipo de receptor de catecolamina y de qué manera afecta la catecolamina al proceso fisiológico?

### Generalidades sobre trastornos de la médula suprarrenal

El feocromocitoma es un tumor poco frecuente del tejido medular suprarrenal que da lugar a la producción de



cantidades excesivas de catecolaminas. Clásicamente, los pacientes se presentan con hipertensión sostenida o episódica, o con un síndrome caracterizado por palpitaciones episódicas, taquicardia, dolor torácico, cefalea, ansiedad, palidez, diaforesis, hiperglucemia y glucosuria. Los feocromocitomas casi siempre pueden curarse si se diagnostican y tratan en forma apropiada. Las series de necropsias sugieren que muchos de estos tumores no se sospechan clínicamente.

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS DE LA MÉDULA SUPRARRENAL

### FEOCROMOCITOMA

Los feocromocitomas son neoplasias de las células cromafines de la médula suprarrenal o de sitios extramedulares. Estos tumores secretan cantidades excesivas de adrenalina o de noradrenalina, o de ambas (raramente dopamina). La mayor parte de los feocromocitomas secreta noradrenalina y produce hipertensión sostenida o, menos comúnmente episódica. Los feocromocitomas secretores de adrenalina producen hipertensión con menor frecuencia; provocan episodios de hiperglucemia, glucosuria y de otros efectos metabólicos.

El cuadro 12-2 resume las características clínicas de los feocromocitomas. Éstas se presentan rara vez, quizá en menos de 0.1% de todos los pacientes con hipertensión y en alrededor de dos personas por cada 1 000 000 de habitantes. Se presentan en ambos sexos y en todos los grupos de edad, pero se diagnostican más a menudo en el cuarto o quinto decenios de la vida. En comparación con los adultos, los niños con feocromocitoma tie-

nen más probabilidad de presentar tumores multifocales y fuera de las suprarrenales, y siempre debe descartarse un síndrome familiar causal.

El diagnóstico tiene importancia debido a que la liberación súbita de catecolaminas provenientes de estos tumores durante la cirugía o el parto, puede resultar mortal. El feocromocitoma a veces se denomina "el tumor de 10%" porque 10% se presenta paraganglionar extrasuprarrenal, 10% fuera del abdomen, 10% múltiple, 10% bilateral, aproximadamente 10% no se acompaña con hipertensión, 10% tiene lugar en niños y 10% son malignos. Anteriormente se pensaba que alrededor de 10% ocurría como parte de un síndrome familiar, pero ahora parece que en realidad alrededor de 20 a 30% de casos es familiar.

### Etiología

Varios síndromes genéticos, transmitidos de modo autosómico dominante, se asocian con aumento de riesgo de feocromocitoma. Alrededor de 50% de todos los casos familiares son causados por 1 de 3 síndromes: neurofibromatosis tipo 1, síndrome de von Hippel-Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo II (NEM-II) (cuadro 12-3). Las bases genéticas de estos síndromes está ahora bien definidas. Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de von Recklinghausen) presentan mayor incidencia de feocromocitoma causado por la mutación del gen *NFI*. Éste se presenta con frecuencia en familias con enfermedad de Hippel-Lindau, la cual se debe a mutaciones en el gen supresor tumoral *VHL*. Resulta más frecuente la presentación del feocromocitoma acompañado de otros tumores endocrinos.

En el síndrome denominado neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo IIa (síndrome de Sipple) el feocromocitoma se presenta concomitante con carcinoma medular productor de calcitonina, o hiperplasia de célula C del tiroides y adenomas productores de hormona paratiroidea en las paratiroides. En el NEM IIb el feocromocitoma se presenta acompañado con carcinoma medular del tiroides y numerosos neuromas de la mucosa bucal. En aproximadamente 40% de los pacientes con NEM IIa y IIb se presentan feocromocitomas bilaterales. En la actualidad el gen responsable de los NEM tipos IIa y IIb se ha localizado en el cromosoma 10q11.2. En 1993 se encontró que más de dos docenas de familias diferentes con NEM IIa presentaban mutaciones puntuales sin sentido en el protooncogén *RET*, un gen de receptor de tirosina cinasa expresado a muy escasa concentración en el tejido tiroideo humano normal, y a grandes concentraciones en los tejidos del carcinoma medular del tiroides y del feocromocitoma. Sub-siguientemente se ha documentado que el sitio de la mutación *RET* se relaciona con el fenotipo de la enfermedad. Cualquier mutación en el protooncogén *RET* en una posición específica (codón 634) se acompaña con feocromocitoma como parte del NEM tipo IIa, y las mutaciones en una posición diferente (codón 918) con el feocromocitoma como parte del NEM tipo IIb. Estas mutaciones en la línea germinal del protooncogén *RET* son los primeros ejemplos de

Cuadro 12-2. Características clínicas del feocromocitoma<sup>1</sup>

Epidemiología	Adultos: ambos sexos; todas las edades, en especial 30 a 50 años
Comportamiento	90% benigno; 10% maligno biológico
Secreción	Concentraciones altas de catecolaminas; la mayor parte secreta noradrenalina
Presentación clínica	Hipertensión sostenida o, menos, frecuentemente episódica, diaforesis, palpitaciones, hiperglucemia, glucosuria En ocasiones es asintomático (se encuentra de manera incidental en TC o IRM)
Características macroscópicas	Masa, con frecuencia hemorrágica; 10% bilateral; 10% extrasuprarrenal
Características microscópicas	Nidos de células grandes, estroma vascular

<sup>1</sup>Modificado de Chandrasoma P, Taylor CR (editores): Concise Pathology, 2nd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados 1994, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

Cuadro 12-3. Principales síndromes genéticos asociados con feocromocitoma<sup>1,2</sup>

Síndrome <sup>2</sup>	Características clínicas	Gen	Loms
NEM-IIa	Carcinoma tiroideo medular Hiperplasia paratiroidea Feocromocitoma	RET	10q11.2
NEM-IIb	Carcinoma tiroideo medular Feocromocitoma Ganglioneuromas Hábito marfanoide		
NF1	Neurofibromas Manchas color "café con leche" Nódulos de Lisch Neurofibromas plexiformes Displasia estenoidea Gliomas ópticos Pecas inguinales y axilares	NFI	17q11.2
VHL	Hemangioblastomas (cerebro, espina, retina) Cáncer celular renal de células claras Feocromocitoma	VHL	3p26-25

Clave: NEM; neoplasia endocrina múltiple; NF1, neurofibromatosis tipo 1; VHL, síndrome de von Hippel-Lindau.

<sup>1</sup> Otros síndromes genéticos asociados con feocromocitoma incluyen feocromocitoma familiar, esclerosis tuberosa, ataxia-telangiectasia y síndrome de Sturge-Weber.

<sup>2</sup> Modificado con autorización de Bryant J *et al.*: Pheochromocytoma: The expandig genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst 2003;95:1196.

una mutación puntual dominante y que causa una neoplasia hereditaria en los humanos. Estas mutaciones sin sentido pueden detectarse mediante análisis del DNA y permiten la identificación de los portadores del NEM.

En fecha más reciente se determinó que otros casos familiares de feocromocitoma, también transmitido de modo autosómico dominante, son causados por las mutaciones genéticas en dos genes (*SDHD*, *SDHB*) que codifican a la enzima succinato de deshidrogenasa.

Las mutaciones genéticas en *RET*, *VHL*, *SDHB* y *SDHD* juntas, son causantes de aproximadamente 20% de los casos de feocromocitomas aislados. Entre todos los pacientes con feocromocitoma, incluyendo aquellos con síndrome hereditario conocido o historial familiar positivo, la frecuencia de las mutaciones genéticas en estos cuatro genes juntos se acerca a 30%. Dada la elevada frecuencia de estas mutaciones, algunos expertos recomiendan ahora la evaluación genética, el asesoramiento genético y quizá las pruebas genéticas para todos los pacientes con feocromocitomas, en particular aquellos con antecedentes familiares positivos, enfermedad multifocal, o un diagnóstico antes de los 50 años. Las pruebas genéticas también pueden ser útiles en la examinación de las familias de los portadores de las mutaciones detectadas.

Casi todos los feocromocitomas (aproximadamente 90%) se presentan en el abdomen, y la mayor parte de éstos (85%) se localiza en la médula suprarrenal. Los feocromocitomas extrasuprarrenales (algunas veces denominados gangliomas o paragangliomas) se presentan en la región perirrenal, en el cuerpo de Zuckerkandl, la vejiga urinaria, el corazón, el cuello y el mediastino posterior (figura 12-1). Los feocromocitomas extrasuprarrenales explican 10% de todos los feocromocitomas en

adultos y de 30 a 40% en los niños. Por lo general son de mayor tamaño que los feocromocitomas suprarrenales. Aproximadamente 10% de los feocromocitomas es multicéntrico, la mayor parte de las veces en ambas glándulas suprarrenales y las menos veces en los paraganglios extramedulares.

Macroscópicamente, los feocromocitomas por lo general están bien circunscritos, pero varían en tamaño con pesos que van de menos de un gramo hasta varios kilogramos (figura 12-3). Existen tumores muy vascularizados y con frecuencia presentan zonas quísticas, necróticas o hemorrágicas. Al microscopio el tumor consiste en grandes células pleomórficas arregladas en



Figura 12-3. Corte transversal de la suprarrenal para mostrar un feocromocitoma acompañado de hiperplasia medular en un paciente con neoplasia endocrina múltiple tipo IIa. El paciente también presentaba carcinoma medular de tiroides y un gran feocromocitoma en la suprarrenal opuesta. (Reproducida con autorización de Chandrasekhar P, Taylor CE. *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

hojas separadas por un estroma muy vascularizado. En el citoplasma existen gránulos de almacenamiento con catecolamina similares a los de las células normales en la médula suprarrenal. Las mitosis se observan poco, pero con frecuencia se presenta la invasión tumoral de la cápsula suprarrenal y de los vasos sanguíneos, incluso en el feocromocitoma benigno. Aproximadamente 10% de los feocromocitomas son malignos. La malignidad se establece sólo cuando se encuentra una metástasis en un sitio en el cual por lo general no se demuestran células cromafines (p. ej., hígado, pulmón, hueso o encéfalo). Los factores pronósticos desfavorables sugerentes de una evolución maligna incluyen el tumor de tamaño grande, la extensión local, la edad temprana del paciente, los tumores con DNA aneuploide, y la presencia de feocromocitoma familiar.

Muy rara vez, en el síndrome de neoplasia endocrina múltiple se encuentra un síndrome NEM.

### Patogénesis

La mayor parte de los feocromocitomas libera noradrenalina de manera predominante, pero muchos también liberan adrenalina (cuadro 12-4). Rara vez un feocromocitoma libera sobre todo o sólo adrenalina, y muy rara vez sobre todo o sólo dopamina.

En aproximadamente 50% de los pacientes con feocromocitoma las manifestaciones clínicas varían en intensidad y tienen lugar en una modalidad episódica o paroxística. Los paroxismos se vinculan con la descarga súbita de catecolamina a partir del tumor. El exceso súbito de catecolamina produce hipertensión, palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, cefalea, ansiedad, palidez y sudoración excesiva. Tales paroxismos por lo general acontecen varias veces a la semana, pero pueden hacerlo sólo una vez cada varios meses o hasta 25 veces al día. Clásicamente, los paroxismos duran 15 min o menos, pero pueden durar varios días. Conforme pasa el tiempo los paroxismos por lo general se hacen más frecuentes, pero no cambian de carácter. Un paroxismo tipo puede desencadenarse por actividades que comprimen el tumor (p. ej., inclinarse, levantar peso, ejercicio, defecación, alimentación o palpación profunda del abdomen) y por ansiedad o estrés emocional.

Otros pacientes tienen tumores secretores persistentes y síntomas más crónicos, los cuales incluyen hipertensión sostenida. Sin embargo, tales pacientes por lo general también presentan paroxismos relacionados con los incrementos transitorios en la liberación de catecolamina. Al parecer la exposición de largo plazo a grandes concentraciones de catecolaminas circulantes no produce las respuestas hemodinámicas clásicas observadas

Cuadro 12-4. Manifestaciones fisiopatológicas y clínicas del exceso de catecolaminas<sup>1</sup>

Tejido blanco	Efecto fisiológico	Exceso de catecolaminas	
		Manifestaciones fisiopatológicas	Manifestaciones clínicas
Corazón	Aumento de la frecuencia cardíaca	Taquicardia Taquiarritmia	Palpitaciones Angina de pecho
	Aumento de la contractilidad	Aumento del consumo de O <sub>2</sub> por el miocardio Miocarditis Miocardiopatía	Angina de pecho Insuficiencia cardíaca congestiva
Vasos sanguíneos	Constricción arteriolar	Hipertensión	Cefalea Insuficiencia cardíaca congestiva Angina de pecho
	Venoconstricción	Disminución del volumen plasmático	Vértigo Hipotensión ortostática Colapso circulatorio
Intestino	Relajación intestinal	Alteración de la movilidad intestinal	Íleo Estreñimiento
Páncreas (células B)	Supresión de la liberación de la insulina	Intolerancia a los carbohidratos	Hiperglucemia Glucosuria
Hígado	Aumento de la salida de glucosa	Intolerancia a los carbohidratos	Hiperglucemia Glucosuria
Tejido adiposo	Lipólisis	Incremento en los ácidos grasos libres	Pérdida de peso
Piel (glándulas apocrinas)	Estimulación	Diaforesis	Diaforesis
Uretero vesical	Contracción	Aumento de la presión uretral	Retención urinaria
La mayor parte de los tejidos	Incremento en la tasa metabólica basal	Aumento de la producción de calor	Intolerancia al calor Diaforesis Pérdida de peso

Modificado con autorización de Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. Med Clin North Am 1995;79:137.

después de la administración aguda de dichas catecolaminas. Esto puede deberse en parte a la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas y puede explicar que algunos pacientes con feocromocitomas estén por completo asintomáticos.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del feocromocitoma se deben a los incrementos en las secreciones de adrenalina y de noradrenalina. En el cuadro 12-5 se listan las manifestaciones informadas con más frecuencia.

**Cuadro 12-5. Datos clínicos en el feocromocitoma<sup>1</sup>**

	Frecuencia (%)
<b>Síntomas</b>	
Paroxismos	67
Cefalea	59
Palpitaciones	50
Diaforesis	50
Lipotimia	40
Dolor óseo	35
Pérdida de peso	30
Ansiedad	19
Náuseas, vómito	19
Vértigo	18
Bochornos	14
Debilidad, fatiga	14
Dolor abdominal	14
Disnea	13
Parestesias	13
Estreñimiento	11
Dolor torácico	12
Dolor en flancos	7
Síntomas visuales	7
Diarrea	6
<b>Signos</b>	
Hipertensión	92
Constante	48
Paroxística	44
Fiebre	28
Taquicardia	15
Hipotensión ortostática	12
Masa palpable	8
Estado de choque	4
<b>Datos de laboratorio</b>	
Hiperglucemia	42
Hipercalcemia	4
Policitemia	3

<sup>1</sup> Modificado con autorización de Werbel SS, Ober KP: Pheochromocytoma: Update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* 1995;79:131.

La característica de presentación más frecuente del feocromocitoma corresponde a la hipertensión. En aproximadamente 50% de los casos la hipertensión es sostenida, pero la presión arterial demuestra notables fluctuaciones, con presiones máximas durante los paroxismos sintomáticos. Durante un episodio hipertenso la presión arterial sistólica puede llegar hasta 300 mm Hg. En alrededor de 33% de los casos la hipertensión es verdaderamente intermitente. En algunas personas con feocromocitoma no se presenta hipertensión. El aumento de la presión arterial producido por el exceso de catecolaminas se genera de dos mecanismos: la vasoconstricción de las arteriolas mediada por receptor  $\alpha$ , lo cual da origen a un incremento en la resistencia periférica; y los incrementos en el gasto cardiaco y en la liberación de renina mediados por receptor  $\beta_1$ , lo cual da lugar al aumento en las concentraciones circulantes de angiotensina II. Es probable que el incremento en la resistencia vascular periférica total tenga la responsabilidad de la conservación del aumento en la presión arterial.

Las crisis de hipertensión pueden desencadenarse por varios fármacos, entre los que se incluyen los antidepresores tricíclicos, los antidopaminérgicos, la metoclopramida y la naloxona. No deben administrarse  $\beta$  bloqueadores hasta que se establezca el bloqueo  $\alpha$ . De lo contrario, el bloqueo de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, el cual promueve la vasodilatación, permitirá la activación sin oposición de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos y producirá vasoconstricción e hipertensión notables.

La vasoconstricción periférica, mediada por receptores  $\alpha$ , produce palidez facial, y pies y manos fríos y húmedos. La vasoconstricción crónica de los lechos arterial y venoso da lugar a una disminución en el volumen plasmático y predispone a la hipertensión postural. En otros la hipotensión ortostática se acompaña con disminución de volumen por latido y deterioro de la respuesta de la resistencia vascular periférica total a los cambios posturales, quizá indicativo de menores capacidades de respuesta arteriolar y venosa. Es probable que en los pacientes con feocromocitoma la disminución en la capacidad de respuesta de la vasculatura a la noradrenalina se relacione con la regulación a la baja de los receptores  $\alpha$  adrenérgicos como consecuencia de los incrementos persistentes en las concentraciones de noradrenalina.

En el cuadro 12-6 se resumen las complicaciones del feocromocitoma. El feocromocitoma sin reconocimiento ni tratamiento puede complicarse con retinopatía hipertensiva (hemorragias o papiledema retinianos); nefropatía; infarto del miocardio debido a miocarditis o vasospasmo de la arteria coronaria; edema pulmonar secundario a una insuficiencia cardiaca congestiva del lado izquierdo o a causas no cardiógenas; y evento vascular cerebral por infarto cerebral, hemorragia intracraneana o embolia. El infarto cerebral se desarrolla por la hipercoagulabilidad o por el vasospasmo, o a causa de ambos. La hemorragia se presenta secundaria a la hipertensión arterial severa. Las embolias se pueden originar en los trombos murales en los pacientes con miocardiopatía dilatada.

Son clásicos el íleo y el estreñimiento. Sin embargo, puede presentarse diarrea como resultado de la producción

**Cuadro 12-6. Complicaciones del feocromocitoma****Cardiovascular****Arritmias**

- Taquicardia ventricular
- Torsades de pointes
- Síndrome de Wolff-Parkinson-White
- Fibrilación ventricular

**Cambios en el ECG**

- Elevaciones o depresiones del segmento ST
- Ondas T invertidas o aplanadas
- Intervalos QT prolongados
- Ondas P altas o acuminadas

**Cardiomiopatía**

- Dilatada
- Hipertrofica
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Miocarditis
- Hemorragias subendocárdica e intramiocárdica
- Infarto agudo del miocardio

**Pulmonares**

- Edema pulmonar (no cardiogénico)

**Gastrointestinales**

- Íleo
- Estreñimiento
- Megacolon
- Dolor abdominal agudo

**Renales**

- Estenosis de la arteria renal (debido a tortuosidad ocasionada por masa suprarrenal)
- Infarto renal

**Endocrinas y metabólicas**

- Hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, cetoacidosis diabética
- Hipoglucemia
- Tirototoxicosis (transitoria)
- Reactivación de enfermedad de Graves
- Hipercalemia
- Acidosis láctica
- Fiebre

**Esqueléticas**

- Microtrombos óseos (por hemoconcentración)
- Branquidactilia

**Cutáneas**

- Vasculitis leucocitoclástica

**Crisis**

- Disminución del estado de conciencia, estado de choque, coagulación intravascular diseminada, convulsiones, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, muerte

ción suprarrenal de péptido intestinal vasoactivo (VIP) o dopamina.

En el embarazo, el feocromocitoma puede ocasionar morbilidad materna significativa y muerte fetal.

Los efectos metabólicos del incremento excesivo en las catecolaminas circulantes aumentan las concentraciones de los ácidos grasos libres y la glucosa sanguíneos. Los incrementos en la glucólisis y en la glucogenólisis, combinados con la inhibición en la liberación de insulina mediada por el receptor  $\alpha$  adrenérgico, producen el incremento en las concentraciones de azúcar. Además, la adrenalina estimula la producción de glucosa mediante la gluconeogénesis y disminuye la captación de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos como el músculo esquelético. En el feocromocitoma el deterioro en la homeostasia de la glucosa también puede deberse a desensibilización del receptor  $\beta$  adrenérgico, lo cual produce resistencia relativa a la insulina. Con frecuencia se presenta intolerancia a la glucosa, y puede ocurrir diabetes mellitus.

La adrenalina aumenta las concentraciones sanguíneas del lactato al estimular la glucogenólisis y la glucólisis. Con la estimulación del metabolismo a cargo de la catecolamina se presenta un incremento en el consumo de oxígeno, combinado con la disminución en la entrega de oxígeno a los tejidos como consecuencia de la vasoconstricción, lo cual da origen a la acumulación del lactato.

Se puede presentar hipercalcemia relacionada con la producción excesiva de PTHrP, en los casos de neoplasia, o de la PTH por sí sola en los casos que se acompañan con hiperparatiroidismo asociado con NEM IIa.

En ocasiones, la producción ectópica de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por el feocromocitoma puede dar origen a una alcalosis metabólica grave hipopotasémica.

Un incremento en la tasa metabólica puede provocar pérdida de peso (o, en los niños, falta de ganancia de peso), y el deterioro en la pérdida de calor por la vasoconstricción periférica puede originar aumento leve en la temperatura corporal basal, a intolerancia al calor, bochornos, o diaforesis.

Durante los paroxismos los pacientes pueden presentar ansiedad notable, y con los episodios prolongados o intensos pueden tener trastornos visuales, parestesias o convulsiones. Por lo general, a estos episodios sigue una sensación de fatiga o de estar exhausto. Algunos pacientes presentan psicosis o confusión.

Puede haber malestar abdominal debido a una gran masa suprarrenal. Es notable que algunos pacientes con feocromocitomas estén por completo asintomáticos.

Con los feocromocitomas predominantemente liberadores de adrenalina se presentan manifestaciones clínicas algo diferentes. Los síntomas y los signos incluyen hipotensión, taquicardia notable, expansión de la presión de pulso, arritmias cardíacas y edema pulmonar no cardiogénico. La necrosis hemorrágica aguda del tumor se puede presentar al inicio como dolor abdominal agudo con hipertensión notable, seguida de hipotensión, estado de choque y muerte súbita como consecuencia de la in-

terrupción súbita en la producción de catecolamina ("feocromocitoma fulminante"). La muerte también puede ser consecuencia del colapso cardiovascular secundario a la vasoconstricción prolongada y pérdida de volumen sanguíneo hacia el intersticio.

Los pacientes con feocromocitomas productores de adrenalina puros pueden estar hipotensos debido a la vasodilatación periférica inducida por la adrenalina. Otros pacientes con vasoconstricción arterial intensa puede parecer que están en estado de choque. En otros más la vasoconstricción prolongada de una crisis hipertensa puede dar lugar al estado de choque.

El feocromocitoma se diagnostica mediante la demostración de concentraciones anormalmente grandes de catecolaminas, o de los productos de la degradación de éstas, en el plasma o en la orina. Los incrementos en las concentraciones plasmáticas de metanefrina son mayores y más consistentes que los aumentos en las catecolaminas plasmáticas o en metanefrinas urinarias. Tal vez, esto se deba a que las metanefrinas persisten en el plasma más tiempo que las catecolaminas y tienen menor variabilidad como respuesta a los cambios en la postura. Para establecer el diagnóstico por lo general basta un análisis confiable para demostrar los aumentos en las metanefrinas plasmáticas o urinarias. En un paciente con síntomas paroxísticos puede ser necesario obtener las muestras de sangre y las colecciones de orina durante un episodio, para establecer el diagnóstico. Los estudios muestran relaciones importantes entre la excreción de metabolitos de catecolaminas y el volumen del tumor.

Las células tumorales del feocromocitoma producen grandes cantidades de metanefrinas del escape de catecolaminas desde las reservas y metabolizados por catecol-O-metiltransferasa (COMT) presente en las células del feocromocitoma. Así, estos metabolitos son de particular utilidad para la detección de feocromocitomas. Por tanto, los valores plasmáticos elevados de metanefrinas libres en los pacientes con feocromocitoma deriva de las catecolaminas producidas y metabolizadas dentro de los tumores. En los feocromocitomas está presente la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la enzima responsable de la conversión de las catecolaminas en metanefrinas. El incremento consistente de la metanefrinas libres circulantes en los pacientes con feocromocitoma probablemente se debe, en su mayor parte, al metabolismo previo a la liberación, y no posterior a ésta, de las catecolaminas a la circulación.

Los valores plasmáticos de cromogranina A (encontrada en los gránulos cromafines) son mucho más altos en pacientes con feocromocitomas malignos que en aquellos con tumores benignos. Por tanto, las concentraciones altas de cromogranina A orientan al diagnóstico de feocromocitoma maligno. Las cifras de esta sustancia también pueden vigilarse durante la quimioterapia del feocromocitoma maligno para valorar la respuesta tumoral y para detectar la recidiva.

La administración del antihipertensivo clonidina puede utilizarse para diferenciar la hipertensión esencial de la hipertensión debida a un feocromocitoma. Este potente agonista  $\alpha_2$  estimula los receptores  $\alpha$  encefálicos y

disminuye la descarga simpática y la presión arterial. Se administra por vía oral una dosis de 0.3 mg, y en el transcurso de las siguientes 3 h se determinan periódicamente la presión arterial y las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. La hipertensión esencial depende de la liberación de catecolamina mediada centralmente. La administración de clonidina normalmente suprime la actividad nerviosa simpática y disminuye de manera sustancial las concentraciones plasmáticas de noradrenalina, lo cual disminuye la presión arterial. Pero en el caso de los pacientes con feocromocitoma el fármaco tiene poco o ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de catecolamina debido a que estos tumores, los cuales no están bastante innervados, se comportan de manera autónoma. Por tanto, la presión arterial se conserva sin cambio.

Una vez hecho el diagnóstico de feocromocitoma, la etapa que sigue consiste en la localización radiográfica de la neoplasia, o las neoplasias para permitir el retiro quirúrgico. Pueden usarse la TC o IRM para localizar el tumor. La tomografía computarizada (TC) y las imágenes por resonancia magnética (IRM) tienen buena sensibilidad pero pobre especificidad para detectar feocromocitomas. Los estudios de imágenes nucleares como el gammagrama con yodo  $^{131}\text{I}$ -metayodobenzilguanidina o el escaneo con yodo  $^{111}\text{I}$ -DTPA-D-Fe-pentetreótida tienen sensibilidad limitada, pero mejor especificidad en el diagnóstico. Por ejemplo, la especificidad del gammagrama con  $^{131}\text{I}$ -metayodobenzilguanidina es muy buena para confirmar que un tumor es un feocromocitoma y para descartar enfermedad metastásica. Además, la tomografía por emisión de positrones de 6- $^{18}\text{F}$  fluorodopamina ayudan al diagnóstico y a la localización del tumor en pacientes con resultados positivos en las pruebas bioquímicas.

El tratamiento quirúrgico en pacientes con feocromocitoma, incluida la resección del tumor mismo, se acompaña de riesgo de complicaciones significativas. Las complicaciones quirúrgicas y posoperatorias mantienen una relación directa con la presión arterial sistólica preoperatoria, el tamaño del tumor, la excreción urinaria de catecolaminas y sus metabolitos, la duración de la anestesia y el número de operaciones. Es indispensable comprender la fisiopatología del feocromocitoma para preparar al paciente para la operación. Por ejemplo, como se observa con anterioridad, es importante que la hipertensión no se trate con  $\beta$  bloqueadores, lo que podría causar su empeoramiento al permitir una estimulación  $\alpha$  no opuesta. En lugar de eso, se puede usar con toda efectividad, un bloqueador receptor  $\alpha$  como fenoxibenzamina.



#### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Por qué al feocromocitoma se le denomina "el tumor de 10%"?
- ¿Cuáles son los síntomas y los signos del feocromocitoma?

9. ¿Mencione algunas complicaciones del feocromocitoma sin tratamiento?
10. ¿Cuales son los efectos metabólicos y neurológicos del feocromocitoma?
11. ¿Cómo se realiza el diagnóstico del feocromocitoma?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

*Eva M Aagaard, MD*

### CASO 42

Una mujer de 39 años de edad llega al consultorio quejándose de episodios de ansiedad, cefalea y palpitacio-

nes. Refiere que ha perdido 6.8 kg en los últimos seis meses sin hacer una dieta. La exploración física es normal, excepto por presión arterial de 200/100 mm Hg y pulso en reposo de 110 lpm. La revisión del expediente muestra que las cifras previas de tensión arterial siempre habían sido normales, incluida una valoración seis meses antes. Se considera el diagnóstico de feocromocitoma.

### Preguntas

- A. ¿Qué otros aspectos de la historia médica deben ser considerados? ¿Por qué es importante la historia familiar?
- B. ¿Qué pruebas de laboratorio deben solicitarse y qué resultados deben esperarse? Si las pruebas de laboratorios no son diagnósticas y hay una fuerte sospecha, ¿qué otras pruebas se pueden hacer?
- C. ¿Cuál es la patogénesis de los síntomas de ansiedad, cefalea, palpitaciones y pérdida de peso en los feocromocitomas?

## REFERENCIAS

### Generales

- Bryant J *et al.*: Pheochromocytoma: The expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1196.
- Eisenhofer G *et al.*: Catecholamine metabolism: A contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 2004;56:331.
- Goldfien A: Adrenal medulla. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 6th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2001.
- Parmer RJ, Zinder O: Catecholaminergic pathways, chromaffin cells, and human disease. *Ann NY Acad Sci* 2002;971:497.
- Vaughan ED Jr: Diseases of the adrenal gland. *Med Clin North Am* 2004;88:443.

### Feocromocitoma

- Failor RA, Capell PT: Hyperaldosteronism and pheochromocytoma. New tricks and tests. *Prim Care* 2003;30:801.
- Pacak K *et al.*: Recent advances in genetic, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315.
- Raber W *et al.*: Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 2000;160:2957.
- Wittlees RM *et al.*: Sensitivity of diagnostic and localization tests for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med* 2000;160:2521.

## ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y CONTROL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

### Estructura del tracto gastrointestinal

El tracto GI es uno de los sistemas más complejos e importantes. Constituye un sistema que tiene una estructura fuerte que le permite...

## Enfermedad gastrointestinal

Nigel W. Bunnett, PhD y Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD

Las enfermedades gastrointestinales (GI) a menudo se presentan con 1 o más de 4 clases comunes de síntomas y signos: 1) dolor abdominal o torácico; 2) ingestión alterada del alimento (p. ej., debido a náuseas, vómito, disfagia [dificultad para deglutir], odinofagia [deglución dolorosa], o anorexia [falta de apetito]); 3) movimientos intestinales alterados (p. ej., diarrea o estreñimiento); y 4) sangrado GI, que ocurre sin aviso o precedido por uno o más de lo anterior (cuadro 13-1). Sin embargo, no todos los casos de una enfermedad GI particular se presentan del mismo modo. Por ejemplo, la enfermedad por úlcera péptica, aunque se acompaña en forma típica de dolor abdominal, puede ser indolora.

La enfermedad GI puede estar limitada al tracto GI (p. ej., reflujo, esofagitis, úlcera péptica, enfermedad diverticular), ser la manifestación de un trastorno sistémico (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria), o presentarse como enfermedad sistémica debida a un proceso patológico GI primario (p. ej., deficiencias de vitamina ocasionadas por malabsorción). Debido a que las diferentes partes del tracto GI se especializan en ciertas funciones, las causas más prominentes, consecuencias y manifestaciones de la enfermedad difieren de un sitio anatómico a otro.

En su forma aguda, la enfermedad GI se puede complicar por deshidratación, sepsis o sangrado, o por sus consecuencias, como un choque. La deshidratación puede ocurrir aun como consecuencia de alteraciones sutiles en el consumo o salida de líquidos porque el volumen de líquido que atraviesa diariamente el tracto GI es enorme (véase más adelante). La sepsis puede originarse de la interrupción de la función de la barrera contra los patógenos en el entorno, incluyendo bacterias residentes en el colon. La tendencia al sangrado es un reflejo de la tremenda vascularidad del tracto GI y de la dificultad para aplicar presión en el sitio del sangrado.

De manera crónica, la enfermedad GI se puede complicar por la desnutrición y estados de deficiencia. Esto ocurre porque muchas enfermedades GI primarias causan malabsorción (insuficiencia para absorber uno o más de los nutrientes necesarios en el alimento ingerido).

La enfermedad del tracto GI se puede presentar como obstrucción parcial o completa (bloqueo del movimiento de contenidos hacia abajo del tracto GI) causada por adhesiones y estenosis que se deben a la proliferación de tejido conjuntivo en respuesta a la inflamación. Los síntomas y signos de obstrucción pueden estar en un rango desde náuseas leves, dolor abdominal y anorexia hasta vómito en proyectil, dolor de rebote a la palpación con evolución hacia perforación, infarto y sangrado, hipotensión, choque, sepsis y muerte. La gravedad de los síntomas depende de la extensión de la obstrucción, del grado hasta el que afecta el flujo sanguíneo hacia la región afectada y la etapa en la historia natural del proceso en el que el paciente se presenta para atención médica.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los síntomas y signos principales de la enfermedad GI?
2. ¿Cuáles son algunas complicaciones sistémicas agudas de la enfermedad GI primaria?
3. ¿Qué manifestaciones sistémicas adicionales pueden ocurrir debido a la enfermedad GI crónica?

### ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y CONTROL DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

#### Estructura del tracto gastrointestinal

El tracto GI es uno de los sistemas orgánicos más complejos e importantes. Comprende el conducto alimentario, una estructura hueca que se extiende desde la boca



Cuadro 13-1. Presentaciones comunes de la enfermedad gastrointestinal

Síntoma o signo gastrointestinal principal	Esófago	Estómago	Intestinos	Vesícula biliar
Dolor	Acalasia, reflujo	Úlcera gástrica Cáncer gástrico	Úlcera duodenal Síndrome de colon irritable Enfermedad diverticular	Colelitiasis
Ingestión alterada				
Disfagia	Acalasia, reflujo			
Náuseas, vómito	Acalasia, reflujo Cáncer esofágico	Gastroparesia	Gastroenteritis aguda Obstrucción	Colelitiasis
Movimientos intestinales alterados				
Estreñimiento			Enfermedad diverticular Neuropatía diabética autonómica	
Diarrea (incluyendo esteatorrea)		Cirugía gástrica, síndrome de vaciamiento rápido	Gastroenteritis Síndrome de colon irritable Enfermedad intestinal inflamatoria Neuropatía diabética autonómica	Colelitiasis
Hemorragia				
Hematemesis	Varices debidas a hipertensión porta	Úlcera gástrica Laceración de la mucosa (p. ej., después de arcadas violentas)	Úlcera duodenal	
Heces sanguinolentas (incluyendo melena, sangre fresca y sangre oculta)	Varices	Úlcera gástrica	Enfermedad intestinal inflamatoria Úlcera duodenal Enfermedad diverticular Cáncer de colon Gastroenteritis Infarto intestinal	

hasta el ano y los órganos glandulares asociados (glándulas salivales, páncreas, vesícula biliar e hígado) que vacían sus contenidos dentro del conducto (figura 13-1). El tracto GI, que mide de 4.57 a 5.40 m en el adulto, incluye boca, estómago, intestino delgado (duodeno, yeyuno, íleon), intestino grueso (ciego y colon), recto y ano. El tracto GI está conectado con las glándulas salivales, el páncreas y la vesícula biliar, las fuentes de secreciones exocrinas, que tienen una participación esencial en la digestión.

La pared del tracto GI está compuesta de cuatro capas principales. Desde la luz externa, incluyen la mucosa, la submucosa, la muscular externa y la serosa (figura 13-2). La estructura precisa de algunas de estas capas, de manera más notable la mucosa, varía de una región del tracto GI a la siguiente. La mucosa tiene tres componentes: células epiteliales especializadas que bordean la luz; la lámina propia subyacente, una capa de tejido conjuntivo que contiene pequeños vasos linfáticos y sanguíneos, células inmunitarias y fibras nerviosas; y la mucosa muscular, una delgada capa de células musculares con una cubierta longitudinal externa y una circular interna. La mucosa muscular es una frontera importante para determinar si el cáncer del tracto GI se localiza aún en su sitio de origen o si es probable que haya metastatizado (p. ej., que se haya diseminado a regiones distantes del cuerpo). La submucosa es una capa de tejido conjuntivo suelto, directamente debajo de la mucosa, que contiene los vasos linfáticos y sanguíneos más

grandes y un plexo nervioso del sistema intrínseco o nervioso entérico llamado plexo nervioso submucoso (de Meissner). Este plexo nervioso es particularmente importante para el control de la secreción en el tracto GI. En algunas áreas, la submucosa también contiene glándulas y tejido linfático. La muscular externa está compuesta de una capa longitudinal externa y una circular interna de músculo liso y es responsable de la motilidad del tracto GI. Entre estas capas de músculo se encuentra el plexo nervioso mientérico (de Auerbach), una división del sistema nervioso entérico que regula la motilidad. La serosa es una envoltura de células epiteliales escamosas y tejido conjuntivo, por donde viajan los grandes nervios y los vasos sanguíneos en un lecho de tejido conjuntivo y adiposo.

### Funciones del tracto gastrointestinal

La función íntegra del tracto GI es tomar los nutrientes y procesarlos en una forma en que puedan ser usados por el cuerpo y para eliminar los desperdicios. Los procesos fisiológicos más importantes que ocurren en el tracto GI son la digestión, la secreción, la motilidad y la absorción.

#### A. Digestión

El alimento se lleva a la boca como grandes partículas que contienen macromoléculas no absorbibles dentro

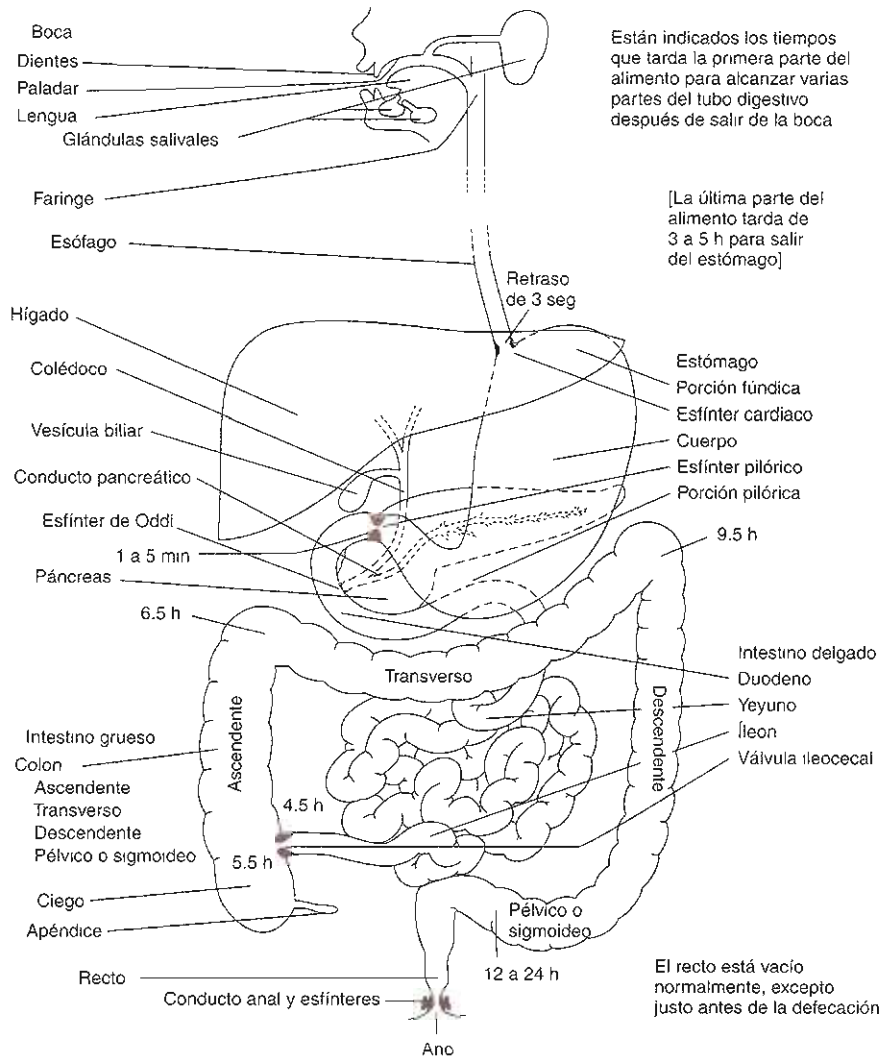


Figura 13-1. Avance del alimento a lo largo del conducto alimentario. El alimento sufre cambios mecánicos y químicos para convertirse en adecuado para la absorción y asimilación. (Modificada y reproducida con autorización de Mackenna BR, Callander R: *Illustrated Physiology*, 3th ed. Churchill Livingstone, 1990.)

del cuerpo. La digestión es el proceso que convierte a los nutrientes del alimento en productos que pueden ser absorbidos por las células de la mucosa. La digestión incluye procesos físicos (p. ej. masticar, contracciones GI) que disuelven el alimento, lo mezclan con secreciones digestivas y lo impulsan a lo largo del canal alimentario, y procesos químicos (p. ej., enzimas digestivas) que degradan los componentes alimenticios (proteínas, grasas, polisacáridos) a productos que puedan ser absorbidos (aminoácidos, ácidos grasos, monosacáridos). Las enzimas digestivas provienen de las glándulas exocrinas (glándula salival, páncreas, vesícula biliar e hígado) y de células

y glándulas en la mucosa, o bien, se encuentran en la superficie apical de algunas células epiteliales.

### B. Secreción

Durante el proceso de digestión, se secretan grandes volúmenes de líquido dentro de la luz del tracto GI. Las secreciones provienen de las glándulas exocrinas (glándulas salivales, páncreas, vesícula biliar) y de las células epiteliales que bordean la luz intestinal (o glándulas que conectan con la luz). La carga diaria de líquido en el tracto GI es aproximadamente de 2 L de ingestión oral y de 7 L de secreciones (1.5 L de saliva, 2.5 L de

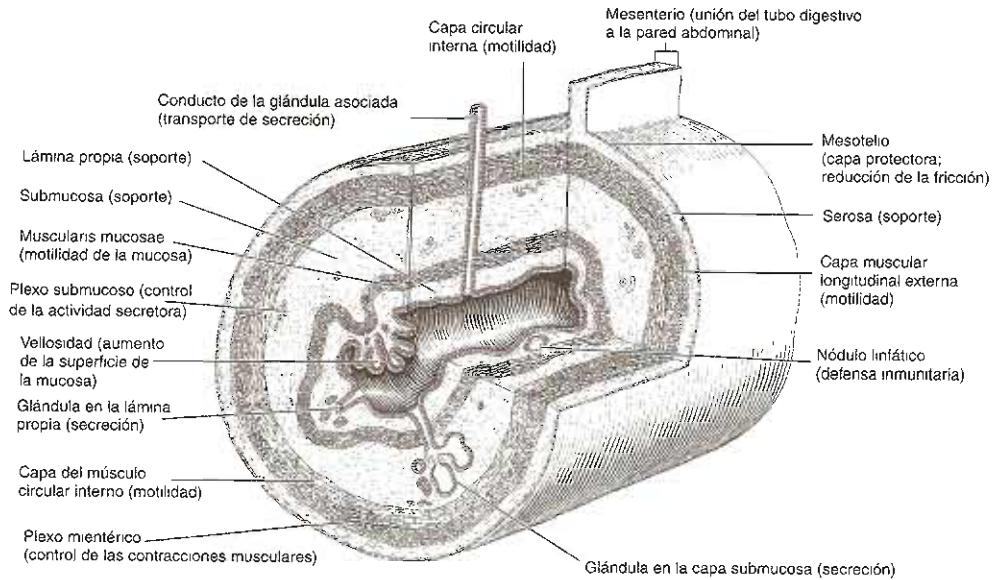


Figura 13-2. Estructura esquemática de una porción del tubo digestivo con varios componentes posibles (Redibujada y reproducida con autorización de Bevelander G: *Outline of Histology*, 7th ed. Mosby, 1971.)

jugo gástrico, 0.5 L de bilis, 1.5 L de jugo pancreático y 1 L de secreciones intestinales). De este total de 9 L, aproximadamente 100 mL terminan diariamente en las heces; el resto se recicla (figura 13-3).

### C. Motilidad

Las secreciones y los contenidos en la luz se mueven desde la boca hasta el ano y se mezclan por un proceso llamado motilidad, debido a las contracciones coordinadas del músculo liso. Las células de este músculo tienen un potencial de membrana en reposo (un pequeño exceso de carga negativa) en su interior debido a la actividad de bombeo en la membrana plasmática. Cuando una célula se despolariza, esta diferencia potencial se elimina transitoriamente, y genera una señal que: 1) desencadena eventos dentro de esa célula, que ocasionan el deslizamiento de filamentos de actina y miosina, y 2) se propaga a las células vecinas, lo que origina la respuesta coordinada de la contracción del músculo. La despolarización de una célula puede ocurrir de manera espontánea o en respuesta a un estímulo neural u hormonal, según las características específicas de las diferentes células. El músculo liso GI muestra diferencias en las propiedades contráctiles en las diferentes regiones del tracto. En algunas áreas ocurren despolarizaciones oscilantes de "onda lenta" y despolarizaciones rápidas en "espiga" en otras áreas. Cada tipo ocurre con una frecuencia intrínseca característica, pero también, cada una puede ser detonada por un estímulo específico como estiramiento, participación neuronal u hormonas. Brotes cortos de espigas causan

actividad motora fásica; brotes más largos causan contracción tónica del músculo. La contracción tónica ocurre en los esfínteres ("puertas" que permiten el movimiento adicional hacia abajo del tracto GI sólo durante la relajación). La actividad eléctrica fásica se presenta en las regiones intermedias del tracto GI (entre los esfínteres).

### D. Absorción

Los productos de la digestión (aminoácidos, péptidos pequeños, monosacáridos, ácidos grasos) son transportados

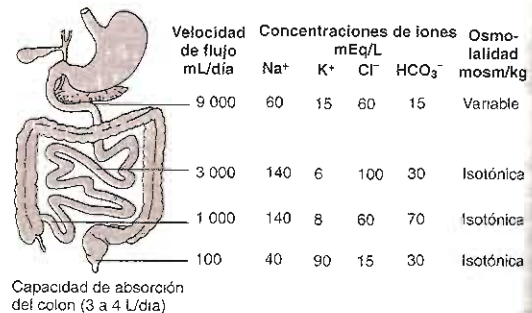


Figura 13-3. Velocidades de flujo por día aproximadas y constantes iónicas del líquido que pasan a través de diferentes niveles del intestino. (Reproducida con autorización de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrhea. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS [editores]. Saunders, 1989)

dentro del cuerpo por el proceso de absorción. Las moléculas absorbidas pueden pasar a través (ruta transcelular) o entre (ruta paracelular) las células epiteliales que bordean el intestino para entrar a la sangre o a los sistemas linfáticos. En general, este transporte puede ocurrir por un mecanismo independiente de energía, pasivo, que ocurre al final de un gradiente electroquímico (de carga o concentración), o por un proceso activo que requiere energía que ocurre contra un gradiente electroquímico. El transporte pasivo puede ocurrir por difusión simple (movimiento molecular al azar) de moléculas no cargadas que pasan fácilmente la membrana plasmática de la capa lipídica. De esta manera, los ácidos grasos de cadena corta son absorbidos en el intestino delgado. Las moléculas cargadas que no pueden cruzar la membrana plasmática difunden de nuevo a través de canales especializados (proteínas transmembrana) dentro de la membrana apical y basolateral de las células epiteliales. Por ejemplo, el agua se absorbe por difusión a través de canales acuosos o acuaporinas en el intestino delgado. Algunas moléculas que son absorbidas por difusión se fijan a las proteínas transportadoras en la membrana plasmática que facilitan la transferencia dentro de la célula (difusión facilitada). Por ejemplo, la fructosa es absorbida dentro de las células epiteliales del intestino delgado por difusión facilitada a través de la membrana apical del transportador GLUT-5.

El transporte activo requiere energía metabólica. Existen dos clases de transporte activo. En el transporte activo primario, la molécula transportadora por sí misma hidroliza el trifosfato de adenosina (ATP). Un ejemplo del transporte activo primario es la Na-K ATPasa encontrada en la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales, que expelle tres iones  $\text{Na}^+$  de las células en intercambio por dos iones  $\text{K}^+$  que son bombeados dentro de la célula. Este transporte desigual de iones genera un potencial transmembrana (negativo dentro; es decir, el transporte es electrogénico). En el transporte activo secundario, el transporte por sí mismo no hidroliza al ATP, pero depende de un gradiente electroquímico establecido por el transporte activo primario. La Na-K ATPasa mantiene una baja concentración intracelular de  $\text{Na}^+$  y un potencial negativo interior en las células epiteliales, proveyendo de este modo el gradiente electroquímico para el transporte activo secundario de muchas moléculas absorbidas. Por ejemplo, la glucosa es absorbida contra una concentración de gradiente a través de la membrana apical de las células epiteliales en el intestino delgado por el transporte activo secundario con iones  $\text{Na}^+$  por el transportador SGLT1. Dos iones  $\text{Na}^+$  son transportados hasta el final de su gradiente electroquímico (generado por la Na-K ATPasa), arrastrando con ellos una molécula de glucosa. Para moléculas grandes como las proteínas, el transporte ocurre porque emerge de, y por la fusión, de las vesículas de la membrana con la membrana plasmática. Estos procesos se llaman endocitosis (captación dentro de las células epiteliales) y exocitosis (exportación de las células epiteliales).

Además de las funciones importantes del tracto GI mencionadas con la digestión y absorción, el tubo digestivo tiene otras funciones esenciales para el mantenimiento de la salud y la homeostasia.

### E. Defensa

La mucosa del tracto GI es la superficie más grande del cuerpo expuesta al ambiente, y el intestino, como la piel, deben proteger el cuerpo del entorno externo. La defensa implica protección contra las toxinas ingeridas, bacterias y virus, así como contra las bacterias y toxinas que normalmente existen en el intestino grueso (cuadro 13-2). La magnitud del problema se ilustra por la observación de que existen más células bacterianas en el colon humano que células en todo el cuerpo. La defensa implica dos mecanismos.

1. Defensa inmunológica: el tracto inmunitario mucoso o tejido mucoso asociado con el intestino (TMAI) comprende las placas de Peyer (agregados de células linfoides en el intestino delgado) y poblaciones difusas de células inmunitarias mucosas (figura 13-4). El TMAI protege contra las bacterias, virus y toxinas, y permite tolerancia a sustancias dietéticas y bacterias potencialmente inmunogénicas.
2. Defensa no inmunológica: estos mecanismos incluyen la secreción de líquidos gástrico e intestinal, electrolitos y moco, y las uniones estrechas entre las células epiteliales. Las secreciones neutralizan y limpian las bacterias y macromoléculas potencialmente dañinas, y las uniones estrechas previenen su ingreso dentro de los tejidos.

Algunos péptidos secretados dentro de la luz intestinal contribuyen a la defensa y cura. Las defensinas son péptidos antimicrobianos secretados por las células epiteliales en el intestino. Forman huecos en las paredes celulares bacterianas y evitan que colonicen el intestino delgado. Los péptidos trifolio son secretados dentro de la luz del tubo GI con moco. Entre sus muchos efectos, parecen promover la curación de lesiones mucosas.

### F. Regulación de líquidos y balance electrolítico

El intestino delgado recibe 8 a 9 L de líquidos con electrolitos por día y secreta 1 L adicional y electrolitos diariamente. La mayor parte del líquido se absorbe. De este modo, la secreción y absorción deben regularse para mantener el equilibrio. El aumento de secreción o la disminución de la absorción causan diarrea, que puede ser mortal debido a la pérdida de líquido y electrolitos.

### G. Excreción

Los productos alimenticios no digeridos, las bacterias y ciertos metales pesados (p. ej., cobre y hierro excretados en la bilis) se eliminan en las heces.



### AUTOEVALUACIÓN

4. ¿Cuáles son las funciones más importantes del tracto GI?
5. Describir cuáles son las capas más importantes de una sección transversal a través del tubo digestivo.
6. ¿Qué volúmenes de líquido son transferidos diariamente dentro y fuera del tracto GI?

**Cuadro 13-2. Mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal (y características involucradas de la estructura y función)**

Formas de defensa	Adaptaciones estructurales	Adaptaciones funcionales	Mecanismo de defensa
<b>Defensa contra el ácido</b>			
Producción de moco	Grandes cantidades de células caliciformes que secretan moco	Expresión del gen de mucina	Previene el contacto directo del ácido con el epitelio
Producción de bicarbonato (marea alcalina)			Neutraliza cualquier ácido que rompa el epitelio
Producción de prostaglandina			Atenúa la producción de ácido
Uniones estrechas	Formación de uniones estrechas		Previene el rompimiento del epitelio
Bicarbonato del páncreas	Conducto pancreático que se abre dentro del duodeno	Respuesta de la secretina al ácido gástrico	Neutraliza el ácido que sale del estómago
<b>Defensa contra la infección</b>			
Sistema inmunitario secretor		Maquinaria para la transitosis	Extiende hasta la luz del tracto GI la sombrilla protectora de la inmunidad de la sangre contaminada
Recambio rápido de enterocitos	Vellosidades con proliferación celular en las criptas y liberación celular en las puntas		Limita las consecuencias de la infección por enterocitos
Microflora colónica normal			Impide la invasión o colonización por microorganismos patógenos
Acidez del estómago	Glándulas gástricas que contienen células parietales	Múltiples controles humorales sobre la secreción ácida (histamina, acetilcolina y gastrina)	Destruye los microorganismos patógenos en la ingestión

7. Describir el mecanismo general del transporte de electrolitos a través de las células epiteliales.
8. Describir el mecanismo de defensa del tracto GI.

## MECANISMOS DE REGULACIÓN DEL TRACTO GASTROINTESTINAL

Los procesos de motilidad, secreción, digestión y absorción están bajo una estricta regulación fisiológica por los nervios, hormonas y sustancia paracrina (figura 13-5).

### A. Control neural

Existen dos componentes de la innervación GI.

1. **Inervación intrínseca por el sistema nervioso entérico:** el sistema nervioso entérico es la tercera división del sistema neurovegetativo (figura 13-6). Una neurona entérica tiene su cuerpo celular dentro de la pared del tracto GI y de este modo, intrínseco al intestino. El sistema nervioso entérico comprende una serie de plexos nerviosos ganglionares que se extienden desde el esófago hasta el recto, que se organizan en dos componentes principales: el plexo mientérico o de Auerbach, que está entre las capas de la muscular externa y la submucosa o plexo de Meissner, que se encuentra en la submucosa. El sistema nervioso entérico

es muy extenso y contiene tantas neuronas como las que existen en la médula espinal. Abarca también neuronas aferentes o sensitivas (algunas veces llamadas neuronas aferentes primarias intrínsecas [NAPI] que sienten el entorno (p. ej., pH intestinal, osmolaridad, elasticidad de la pared), interneuronas (las conectores) y las neuronas eferentes o secretomotoras que controlan muchos tipos de células para estimular o inhibir la motilidad, secreción, absorción y función inmunitaria del tracto GI. De esta manera, el sistema nervioso entérico puede regular el tracto GI de un modo reflejo sin participación del SNC. Por esta razón, a menudo se le llama pequeño cerebro. Las neuronas entéricas usan muchos neurotransmisores, especialmente, los neuropéptidos.

El grado hasta el cual el SNC regula el sistema nervioso entérico varía con la región. Las funciones características de las estructuras derivadas del intestino anterior embrionario (p. ej., peristalsis esofágica, relajamiento del esfínter esofágico inferior, acomodación gástrica y peristalsis, función del esfínter pilórico) son más dependientes del control del SNC. Sin embargo, las funciones de las estructuras derivadas de las porciones caudal y media del intestino del embrión (p. ej., peristalsis intestinal y secreción mucosa) pueden continuar sin la intervención del SNC.

La importancia clínica del sistema nervioso entérico se observa en los síndromes clínicos en donde

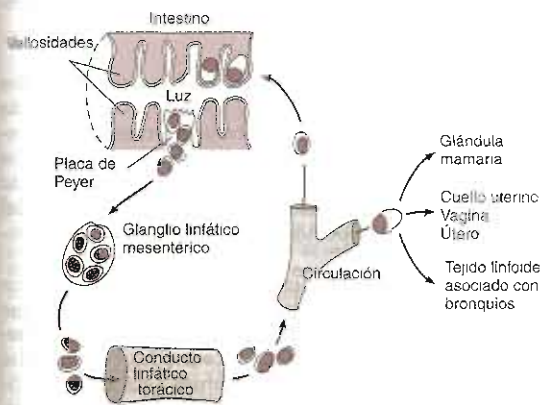
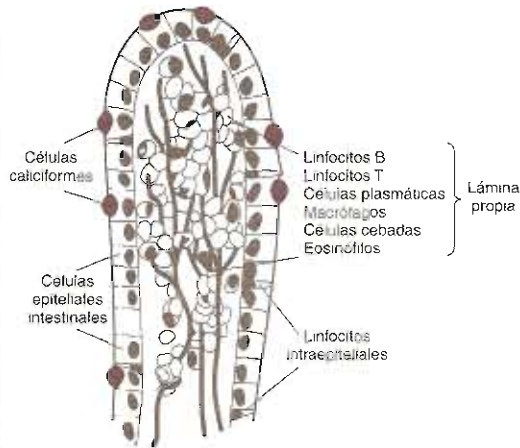


Figura 13-4. Características sistémicas y locales de la inmunología intestinal. (Reproducida con autorización de Kagnoff M: Immunology and disease of the gastrointestinal tract. En: *Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS [editors]. Saunders, 1989.)

función se pierde, lo que puede ocurrir en varios niveles. En la acalasia esofágica, por ejemplo, debida a defectos en el sistema nervioso entérico, el cuerpo del esófago está inactivo y el esfínter inferior está contraído en forma atónica, haciendo difícil o imposible la ingestión de alimento. De manera similar, la pérdida de la función del sistema nervioso entérico en los síndromes de pseudoobstrucción del intestino delgado o en la enfermedad de Hirschsprung en el colon tiene consecuencias clínicas graves, incluyendo dolor abdominal, distensión y riesgo de perforación intestinal catastrófica.

2. Inervación extrínseca por nervios parasimpáticos y simpáticos: las neuronas extrínsecas que inervan el tracto GI tienen cuerpos celulares por fuera de la pared intestinal y permiten una comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino (el eje cerebro-intestino) (figura 13-7). Esta comunicación puede regular la fun-

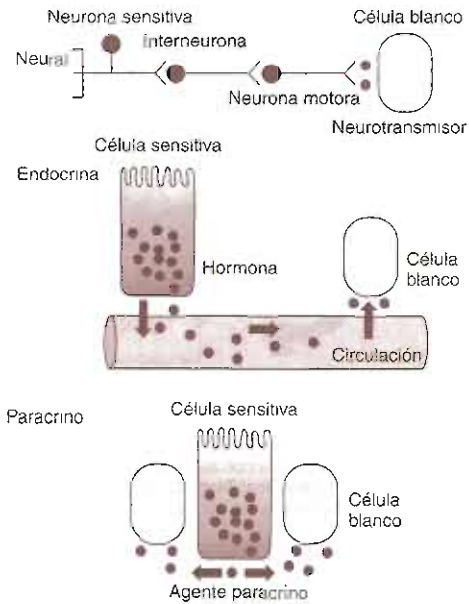


Figura 13-5. Mecanismos de control neural, endocrino y paracrino en el tracto GI.

ción del sistema nervioso entérico o controlar en forma directa la actividad de otros tipos de células.

En la inervación parasimpática, el nervio vago (X) inerva el esófago, estómago, vesícula biliar, páncreas y la primera parte del intestino, ciego y colon proximal. El nervio pélvico de la médula espinal sacra inerva el colon distal y el recto. Los cuerpos celulares preganglionares en la médula (vago) o en la médula espinal sacra (nervio pélvico) proyectan fibras hacia las neuronas entéricas en la pared intestinal, que son de ese modo, nervios parasimpáticos posganglionares. Los nervios preganglionares usan acetilcolina como neurotransmisor, que activa los receptores nicotínicos en las neuronas entéricas. Los nervios entéricos posganglionares usan acetilcolina (que actúa sobre los receptores muscarínicos) y neuropeptidos como neurotransmisores. La estimulación parasimpática puede estimular e inhibir las funciones GI.

En la inervación simpática, los nervios simpáticos preganglionares se originan de los cuerpos celulares en la médula espinal dorsal y proyectan fibras a los ganglios prevertebrales (ganglios celiacos, craneales y mesentérico caudales). Liberan acetilcolina como neurotransmisor que interactúa con los receptores nicotínicos sobre los nervios posganglionares. Las fibras posganglionares inervan algunas neuronas entéricas o directamente a las células efectoras en el tracto GI, como las células vasculares del músculo liso. La noradrenalina es el neurotransmisor posganglionar más importante. La inervación simpática a menudo es inhibitoria de las funciones GI.

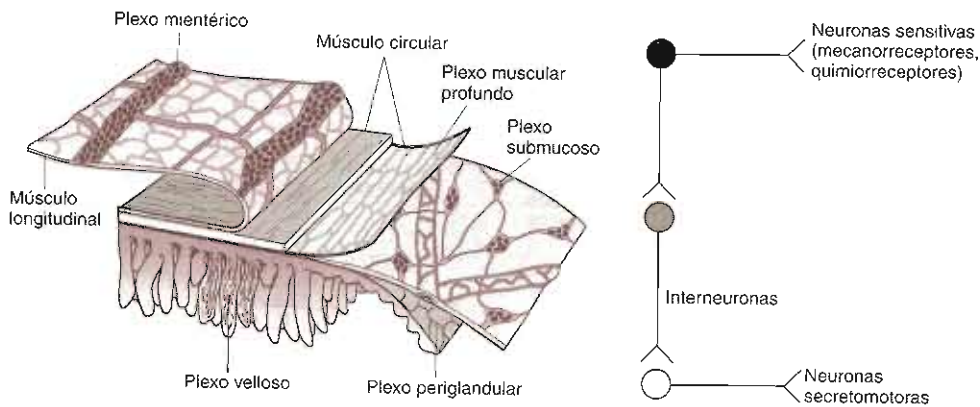


Figura 13-6. Sistema nervioso entérico. Izquierda: el sistema nervioso entérico del intestino delgado muestra que las neuronas entéricas están organizadas en dos plexos nerviosos, el plexo submucoso y el plexo mientérico, con otros plexos incluyendo el muscular profundo, el periglandular y el veloso. (Reproducida con autorización de Costa M, Furness JB, Llewellyn-Smith IJ: *Histochemistry of the enteric nervous system*. En *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 2<sup>nd</sup> ed. Johnson LR (editor). Raven Press, 1987.) Derecha: el sistema nervioso entérico incluye neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras. Los arcos reflejos completos existen dentro del sistema nervioso entérico.

En lo que respecta a los nervios sensitivos extrínsecos, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático también llevan fibras sensitivas desde el intestino a los cuerpos celulares que están localizados en los ganglios nodosos y en los de la raíz dorsal, respectivamente. Los cuerpos celulares en los ganglios de las raíces nodosa y dorsal proyectan entonces fibras hacia el encéfalo (de los ganglios nodosos) o la médula espinal (desde los ganglios de la raíz dorsal). Las fibras nerviosas sensitivas de la pared del tracto GI detectan el pH mucoso y la osmolalidad y pueden responder a los aminoácidos o a la glucosa, temperatura, tensión y toque. De esta manera, los nervios sensitivos extrínsecos sienten los cambios en el ambiente del intestino y desencadenan reflejos centrales que inician los cambios secretomotores para mantener la homeostasia normal. Los nervios sensitivos extrínsecos también contribuyen a la inflamación GI y al dolor. Las terminaciones nerviosas sensitivas en la pared del intestino detectan estímulos nocivos mecánicos y químicos, incluyendo ácido, agentes inflamatorios y distensión. Estos estímulos desencadenan la liberación de los neuropéptidos, sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, desde las terminales de los nervios sensitivos dentro de la pared intestinal, donde inducen extravasación de las proteínas plasmáticas e infiltración de granulocitos, así como vasodilatación arteriolar para causar inflamación neurogénica. Los mismos estímulos inducen liberación de los neuropéptidos de las proyecciones centrales de estas neuronas, donde participan en la transmisión del dolor. Es necesaria la investigación adicional para definir los mecanismos de la inflamación neurogénica y el dolor GI.

### B. Control hormonal

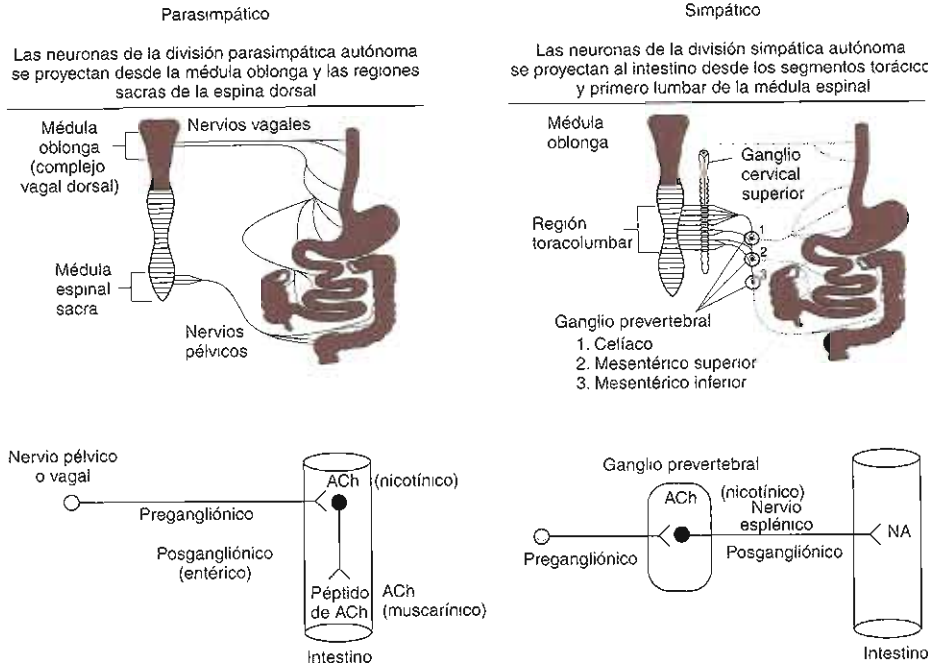
Las hormonas son mensajeras transportadas por la sangre, liberadas de las células endocrinas o glándulas dentro de la circulación, que las lleva hasta las células blanco

distantes (figura 13-5). Este mecanismo de regulación endocrina se descubrió en el tracto GI en 1902, cuando Bayliss y Starling hallaron la hormona secretina en el intestino delgado y mostraron que estimula la secreción del páncreas exocrino. Desde entonces, se ha identificado una gran cantidad de hormonas en todas las regiones del tracto GI. A este respecto, el tracto GI es el órgano endocrino más grande.

Las hormonas GI tienen varias características en común. Son secretadas de las células endocrinas que están repartidas a lo largo de toda la mucosa del estómago e intestino más que estar concentradas en glándulas especializadas. Esta distribución difusa hace de la purificación una verdadera tarea hercúlea: se requirieron muchos cientos de kilogramos de intestino para aislar unos pocos miligramos de hormona pura. Las hormonas GI invariablemente son péptidos, y muchos de ellos están presentes no sólo en las células endocrinas sino también en los nervios del sistema entérico y SNC (cuadro 13-3). De este modo, tienen funciones duales como hormonas y neurotransmisores. Después de la alimentación, existen valores elevados de muchas hormonas GI en la circulación. Cuando se administran para reproducir concentraciones plasmáticas posprandiales, estas hormonas tienen múltiples efectos biológicos, que van desde la estimulación de la secreción ácida gástrica hasta la supresión del apetito. La participación fisiológica de algunas hormonas GI ha sido claramente establecida por la demostración de que los antagonistas de los receptores de hormonas bloquean algunos procesos fisiológicos. Sin embargo, en muchos casos, tales antagonistas no están disponibles y la importancia fisiológica de las hormonas que no se pueden antagonizar está por determinarse.

### C. Control paracrino

Muchas sustancias que se usan para la señalización intercelular son rápidamente eliminadas del líquido extracelular por la captación dentro de las células cercanas y por



**Figura 13-7.** La inervación extrínseca del tracto GI por los nervios simpáticos y parasimpáticos. Los nervios parasimpáticos preganglionares desde la médula y la médula espinal sacra proyectan fibras en los nervios vagales y pélvicos, respectivamente, hacia la pared del tracto GI e inervan las neuronas entéricas que sirven como nervios parasimpáticos posganglionares. Los nervios simpáticos preganglionares proyectan fibras desde las regiones toracolumbares de la médula espinal a los ganglios prevertebrales, donde inervan los nervios simpáticos posganglionares que se proyectan hacia el tracto GI. Tanto los nervios preganglionares simpáticos como los parasimpáticos liberan acetilcolina (ACh), que activa los receptores nicotínicos en los nervios posganglionares. Los nervios parasimpáticos posganglionares liberan acetilcolina y péptidos, en tanto que los nervios simpáticos posganglionares liberan noradrenalina (NA).

degradación enzimática. Dichas sustancias tienen una corta vida media en el líquido extracelular y por consecuencia son capaces tan sólo de regular a las células vecinas. Las sustancias paracrinas son liberadas de células y neuronas sensitivas no neuronales y regulan la función de las células vecinas más que influir en órganos distantes por el pasaje a través de la circulación (figura 13-5 y cuadro 13-3). Los ejemplos incluyen a la histamina y a la somatostatina, que son liberadas de las células en el estómago para controlar la secreción ácida, y la serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), que es liberada en el intestino delgado para controlar la actividad del nervio vago.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los tres mecanismos comunes de control que se observan en el tracto GI?
- ¿Cuáles son los dos componentes del sistema nervioso entérico?
- ¿Cuáles son los tres tipos comunes de neurona entérica?

- Describir la inervación parasimpática y simpática del tracto GI.
- ¿Cuál es la relación entre los sistemas nervioso central y entérico?

## Músculo liso gastrointestinal

### A. Estructura del músculo liso gastrointestinal

Las dos principales capas musculares que controlan la motilidad del tracto GI están en la capa circular interna y en la longitudinal externa de la muscular externa. Varían en grosor en las diferentes regiones del tracto GI. Por ejemplo, los músculos se engruesan en el antro gástrico, donde fuertes contracciones disuelven el alimento antes de que pueda entrar al intestino delgado, y las capas musculares se engruesan para formar los esfínteres. La mayor parte del músculo GI es músculo liso, excepto la faringe, partes del esófago y el esfínter anal externo, que están compuestos por músculo estriado (esquelético). El músculo liso GI es similar al músculo liso en otros órganos: las células fusiformes están empacadas juntas en fascículos, por las vainas de tejido conjuntivo. Las aberturas de las uniones entre las células permiten que



Cuadro 13-3. Productos secretores del tracto GI<sup>1</sup>

Productos	Acciones fisiológicas	Sitio de liberación	Estímulos para la liberación	Asociación con enfermedad
<b>Hormonas verdaderas</b> Gastrina	Estimula la secreción de ácido y el crecimiento de la mucosa de la glándula oxíntica gástrica	Antro gástrico (y duodeno)	Péptidos, aminoácidos, distensión, estimulación vagal	Síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad por úlcera péptica
CCK	Estimula la contracción de la vesícula biliar, enzima pancreática y secreción de bicarbonato y el crecimiento del páncreas exocrino	Duodeno y yeyuno	Péptidos, aminoácidos, ácidos grasos de cadena larga (ácido)	
Secretina	Estimula la secreción de bicarbonato pancreático, la secreción de bicarbonato biliar, el crecimiento del páncreas exocrino, la secreción de pepsina; inhibe la secreción de ácido gástrico, los efectos tróficos de la gastrina	Duodeno	Ácido (grasa)	
GIP	Estimula la liberación de insulina (inhibe la secreción de ácido gástrico)	Duodeno y yeyuno	Glucosa, aminoácidos, ácidos grasos	
<b>Hormonas postuladas</b> Motilina	Estimula la motilidad gástrica y duodenal	Duodeno y yeyuno	Desconocido	Síndrome de colon irritable; gastroparesia diabética
Polipéptido pancreático	Inhibe la secreción de bicarbonato y enzimas pancreáticas	Islotes pancreáticos de Langerhans	Proteína (grasa y glucosa)	
Enteroglucagón	¿Eleva la glucosa sanguínea?	Íleon	Glucosa y grasa	
<b>Paracrinas</b> Somatostatina	Inhibe la liberación de la mayor parte de otras hormonas peptídicas	Mucosa del tracto GI, islotes pancreáticos de Langerhans	Estimula el ácido, inhibe la liberación del vago	Cálculos biliares
Prostaglandinas	Promueve el flujo sanguíneo, aumenta la secreción de bicarbonato y moco de la mucosa gástrica	Múltiple	Varios	Gastritis inducida por AINE y enfermedad ulcerosa
Histamina	Estimula la secreción de ácido gástrico	Mucosa de la glándula oxíntica	Desconocido	
<b>Neurocrinas</b> VIP	Relaja los esfínteres y el músculo circular del intestino; estimula la secreción intestinal y pancreática	Mucosa y músculo liso del tracto GI	Sistema nervioso entérico	Diarrea secretora
<i>Bombesina</i>	<i>Estimula la liberación de gastrina</i>	<i>Mucosa gástrica</i>	<i>Sistema nervioso entérico</i>	
<i>Enkefalinas</i>	<i>Estimula la contracción del músculo liso; inhibe la secreción intestinal</i>	<i>Mucosa y músculo liso del tracto GI</i>	<i>Sistema nervioso entérico</i>	
<b>Otros productos</b> Factor intrínseco	Fixa la vitamina B <sub>12</sub> para facilitar su absorción	Células parietales del estómago	Secreción constitutiva	Destrucción autoinmunitaria que origina anemia perniciosa
Mucina	Lubricación y protección	Células caliciformes a lo largo de toda la mucosa del tracto GI	Irritación del tracto GI	Moco viscoso en la fibrosis quística. Atenuación en algunos casos, de la úlcera péptica
Ácido	Previene la infección; inicia la digestión	Células parietales del estómago	Gastrina, histamina, acetilcolina, AINE (indirectamente)	Enfermedad acidopéptica

<sup>1</sup> El paréntesis indica componentes y efectos menores.

las señales pasen fácilmente de célula a célula para que ocurra la contracción de los fascículos de manera sincronizada. Las células intersticiales de Cajal forman una red muy extensa de células en forma de estrella en las capas musculares del estómago e intestino, que están íntimamente asociadas con las células del músculo liso y las neuronas entéricas (figura 13-8). Pueden tener dos funciones. Primera, transmiten información de las neuronas entéricas a las células del músculo liso. Segunda, son las células marcapasos, que tienen la capacidad de generar el ritmo eléctrico básico o las ondas lentas, que son una característica consistente del músculo liso GI. Los animales que no tienen células intersticiales de Cajal muestran de manera muy marcada motilidad intestinal GI anormal, incluyendo vaciamiento gástrico defectuoso y estasis o íleo intestinal. Los defectos en las células intersticiales de Cajal se pueden asociar con trastornos de la motilidad en los pacientes, y ésta es un área de investigación activa.

### B. Electrofisiología del músculo liso gastrointestinal

Las células del músculo liso GI tienen un potencial de membrana en reposo de -40 a -80 mV debido a las conductancias relativas de  $K^+$ ,  $Na^+$  e iones  $Cl^-$ . Una  $Na^+-K^+$  ATPasa contribuye de manera significativa al potencial de membrana en reposo. Se conoce menos acerca de las propiedades electrofisiológicas de las células intersticiales de Cajal, en parte debido a las dificultades para aislar estas células para estudiarlas. El potencial de la membrana en descanso de las células del músculo liso varía de manera característica con el tiempo, y se llama onda lenta o ritmo eléctrico básico. Las ondas lentas ocurren de 3 a 5/min en el estómago y de 12 a 20/min en el intestino. Las células intersticiales de Cajal determinan la

frecuencia de las ondas lentas, y éstas son transmitidas entre las células a través de las uniones de las aberturas. Los nervios y las hormonas modulan la amplitud de las ondas lentas. Según la amplitud de estas ondas y de la excitabilidad del músculo liso, pueden originar la acción potencial. Si la despolarización de la onda lenta alcanza un umbral, se disparará una sucesión ininterrumpida de potenciales de acción. Los potenciales de acción despolarizan la membrana de las células del músculo liso e inducen un influjo de iones  $Ca^{2+}$  dentro del citoplasma a través de los canales de  $Ca^{2+}$  sensitivos al voltaje en la membrana plasmática y desde las reservas intracelulares, lo que ocasiona contracción. ¿Cuál es la causa de que ocurra un potencial de acción? La presencia de neurotransmisores de hormonas que son liberados cerca de las células del músculo liso altera los potenciales de la membrana en reposo de las células, lo que hace que las oscilaciones en el potencial de la membrana (las ondas lentas) puedan más o menos alcanzar el umbral e iniciar una acción potencial. Sin embargo, no todas las ondas lentas inducen potenciales de acción y contracciones. La explicación es que las neuronas motoras inhibitoras del tracto GI son muy activas y previenen así la generación de los potenciales de acción y las contracciones, que pueden ocurrir solamente cuando se apagan estas neuronas motoras inhibitoras por la participación de las interneuronas. Por tanto, la inhibición tónica sirve para seguir la pista en la excitabilidad inherente de las células marcapasos.

### C. Propiedades mecánicas del músculo liso gastrointestinal

Se pueden observar varios patrones característicos de contracción en el músculo liso GI. Las contracciones tónicas están mejor representadas por los esfínteres que

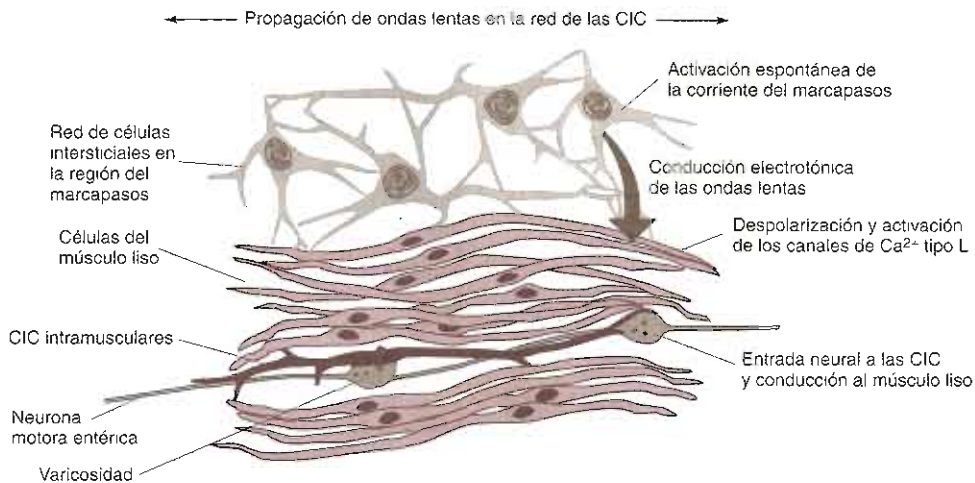


Figura 13-8. Diagrama de las células intersticiales de Cajal (CIC) en el intestino, mostrando su interacción con los nervios entéricos y las células del músculo liso.

actúan como válvulas de un solo sentido para prevenir el movimiento retrógrado de material desde regiones distales a las más proximales y facilitar así el flujo en dirección aboral. Las partes proximales del estómago y la vesícula biliar también muestran contracciones tónicas. Las contracciones peristálticas son ondas de movimiento de contracción que impulsan lo que se está digiriendo a lo largo del tracto GI. La peristalsis implica la contracción mediada de manera neural del músculo liso en el lado oral de un bolo digerido y una relajación mediada de forma neural en el lado anal de lo que se está digiriendo. La peristalsis ocurre en la faringe, esófago, antro gástrico e intestinos delgado y grueso. Las contracciones segmentarias producen estrechos segmentos contraídos entre los segmentos relajados. Estos movimientos permiten la mezcla del contenido luminal con las secreciones del tracto GI y aumentan la exposición a las superficies mucosas donde ocurre la absorción. La segmentación se presenta en estómago e intestino. Los patrones patológicos de la motilidad incluyen espasmos, que son contracciones muy fuertes y a menudo dolorosas que ocurren continuamente de manera irregular, e íleo, donde existe una disminución acentuada o ausencia de actividad contráctil. El íleo a menudo se debe a la irritación del peritoneo implicado en cirugía, peritonitis y pancreatitis. Se necesita investigación adicional para entender los mecanismos de estas contracciones anormales, que pueda conducir a mejores tratamientos.

## AUTOEVALUACIÓN

14. ¿Qué clase de actividad eléctrica ocurre en los esfínteres y cuáles son sus consecuencias?
15. ¿Cuáles son las funciones de las células intersticiales de Cajal?
16. ¿Cuáles son los tipos comunes de contracciones que se observan en el sistema GI después de los alimentos?

## OROFARINGE Y ESÓFAGO

### Anatomía e histología

La orofaringe proporciona entrada al tracto GI durante la deglución y al tracto respiratorio durante la respiración. Incluye las cuerdas vocales, que separan los dos sistemas y provee las bases estructurales para el habla. Mucha de la orofaringe está bordeada con epitelio pseudocolumnar ciliado del tipo respiratorio.

El esófago es un tubo hueco (25 a 30 cm de largo, 2 a 3 cm de ancho). La pared del esófago consiste en una capa celular epitelial, una capa interna de músculo circular, un plexo nervioso mientérico y una capa externa de músculo longitudinal. El primer tercio del esófago está compuesto de músculo estriado, el tercio medio tiene una mezcla de músculo liso y estriado, y el tercio inferior

es sólo músculo liso. El esófago está delimitado por un esfínter esofágico superior (un engrosamiento distinto del músculo circular estriado) y un esfínter esofágico inferior (un anillo de músculo liso de 3 a 4 cm, contraído de manera tónica). Los dos esfínteres generan pequeñas zonas lumbales de alta presión, en tanto que el resto de la luz esofágica está a presión igual que la de las cavidades corporales circundantes. Entre las degluciones, los dos esfínteres están cerrados, impidiendo la entrada de aire y ácido gástrico al esófago. La regulación del esfínter esofágico inferior es especialmente importante porque controla el pasaje de lo que se está digiriendo dentro del estómago y previene el reflujo de los contenidos gástricos dentro del esófago, donde pueden dañar a la mucosa. Entre las degluciones, el esfínter esofágico inferior está contraído, en gran parte por mecanismos colinérgicos vagales. Durante la deglución, las fibras inhibitorias vagales permiten que se relaje el esfínter esofágico inferior, debido tal vez a la liberación de neurotransmisores inhibitorios de los nervios entéricos, incluyendo el óxido nítrico y el péptido intestinal vasoactivo (VIP).

### Reflejo de la deglución

La deglución comienza como un proceso voluntario que rápidamente se vuelve un mecanismo reflejo involuntario. Durante la fase oral voluntaria, la lengua empuja un bolo de alimento hacia la parte posterior de la boca y dentro de la orofaringe. Desde ahí, el proceso es involuntario. En la fase faríngea, el bolo de alimento estimula los receptores de toque en la faringe. Las señales sensitivas pasan por los nervios glossofaríngeo, vagal y trigémino hacia el centro de deglución en la médula y el puente. Los impulsos motores pasan a través de los nervios craneales para controlar el proceso involuntario que dirige el alimento dentro del esófago y lejos de las vías aéreas. La respiración se interrumpe y el paladar suave se eleva, cerrando la abertura faríngea de la nasofaringe e impidiendo que el alimento entre a las aberturas internas de las narinas. La lengua es presionada contra el paladar duro, cerrando la abertura oral de la faringe. La glotis es jalada bajo la epiglotis, que bloquea la abertura laríngea. Los cartílagos alrededor de la laringe son jalados juntos, restringiendo más la entrada del alimento en el tracto respiratorio. Cuando todas las aberturas de la faringe están cerradas, una onda de contracciones musculares empuja el bolo de alimento hacia la abertura del esófago. Conforme el alimento llega al esófago, el esfínter esofágico superior se relaja para aceptar el material y entonces se cierra después de que el bolo se mueve a través de él. La fase esofágica de deglución empieza cuando el bolo pasa a través del esfínter esofágico superior. Los receptores elásticos vagales en la pared del esófago detectan la distensión por el bolo e inducen un reflejo vagovagal, durante el cual los nervios motores vagales inducen una onda de contracción que se disemina a lo largo del esófago a 3 a 5 cm/seg. Esta se llama peristalsis primaria (figura 13-9). Conforme la onda de peristalsis primaria alcanza el esfínter esofágico inferior, éste se relaja para permitir la entrada del

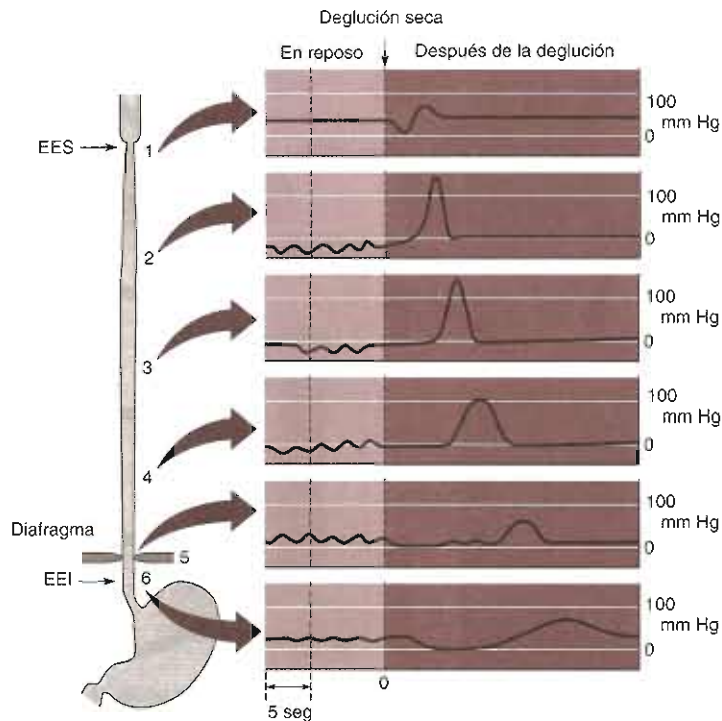


Figura 13-9. Peristalsis primaria del esófago. Los trazos muestran las presiones en las regiones indicadas del esófago en reposo y en varios momentos después de la deglución. EES, esfínter esofágico superior; EEI, esfínter esofágico inferior. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*; Saunders, 2003.)

bolo al estómago. La distensión del esófago por el bolo puede iniciar otra onda de contracción llamada **peristalsis secundaria**. Se requieren frecuentes ondas repetitivas de peristalsis secundaria para limpiar el esófago de alimento. Varias hormonas y neurotransmisores, alimentos y medicamentos pueden afectar el tono de la presión del esfínter esofágico inferior.

La importancia de la motilidad orofaríngea y su control se observan en pacientes que han padecido eventos vasculares cerebrales o que tienen demencia. La incapacidad para deglutir en forma adecuada a menudo los incapacita para manejar sus propias secreciones orales, lo que origina aspiración de los contenidos orales hacia los pulmones, con desarrollo de neumonía. Esto es una causa común de muerte en pacientes con esta clase de trastornos del SNC. El tono trastornado del esfínter esofágico inferior es una causa importante de reflujo esofágico, que se presenta como pirosis.



### AUTOEVALUACIÓN

17. ¿Cuál es la diferencia histológica entre el tercio proximal y los dos tercios distales del esófago?

18. ¿Cuáles son las funciones de los esfínteres esofágicos superior e inferior, y como son regulados?

19. Describir las tres fases del reflejo de deglución.

## ESTÓMAGO

### Anatomía e histología

El estómago es un órgano glandular complejo que está protegido por dos esfínteres: el esfínter esofágico inferior y el esfínter pilórico (figura 13-10). La mucosa está compuesta de glándulas simples, que consisten en un hueco, cuello y una base que aumenta en forma marcada el área de la superficie y están alineados con células epiteliales especializadas. El estómago puede dividirse en varias regiones con base en la estructura y función. El *cardias* es una pequeña región casi distal al esfínter esofágico inferior que no secreta ácido. El *corpus* o cuerpo es la parte principal del estómago. Las glándulas gástricas en el cuerpo contienen células *parietales*, que secretan ácido clorhídrico y células *principales*, que secretan pepsinógeno y factor intrínseco. El cuerpo es un reservorio que es el sitio más importante de la digestión gástrica. El

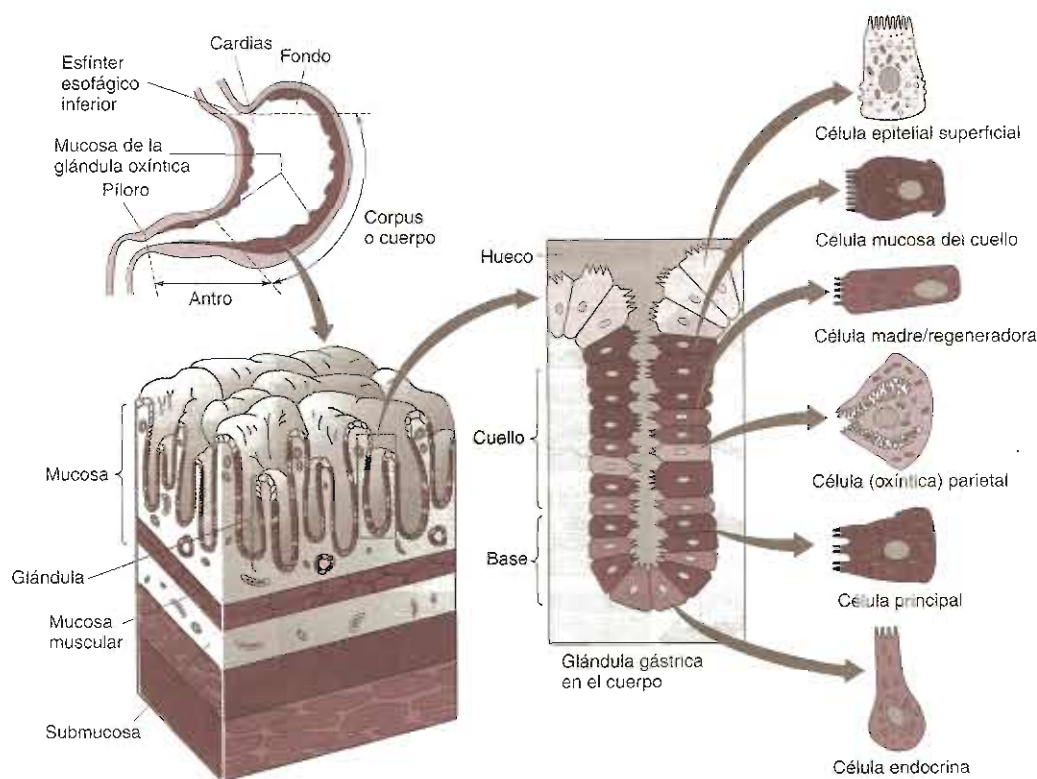


Figura 13-10. Anatomía e histología del estómago. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology* Saunders, 2003.)

antro pilórico es la región distal del estómago que secreta la hormona gastrina de las células G. Es sumamente muscular, muele el alimento y regula el vaciamiento gástrico. Todas las regiones del estómago secretan moco y bicarbonato.

### Secreción ácida gástrica

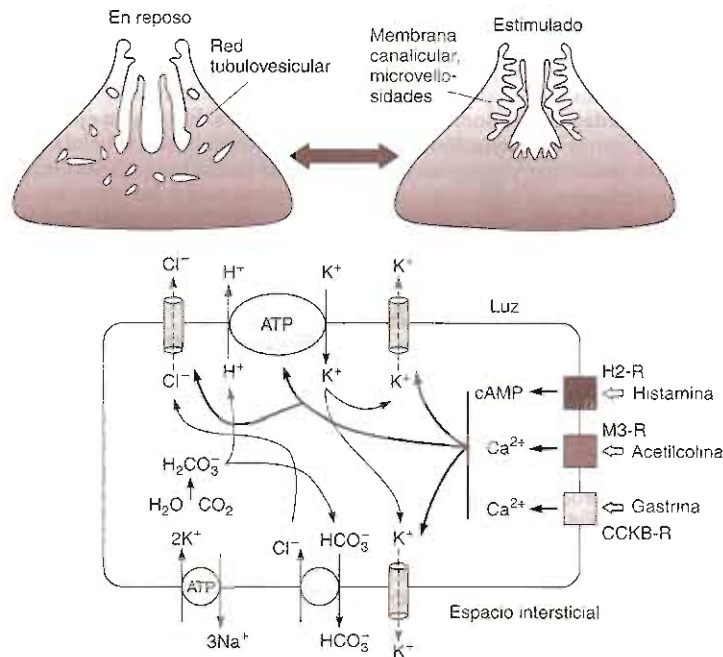
Varios productos son secretados por el estómago. De éstos, el ácido clorhídrico es quizá el más importante desde un punto de vista fisiopatológico. La secreción de ácido por las células parietales de las glándulas gástricas ocurre en un patrón diurno basal, pero puede ser estimulado por diversos factores como pensar en el alimento, la distensión del estómago y la ingestión de proteínas.

#### A. Mecanismos moleculares de la secreción del ácido clorhídrico

Los mecanismos por los cuales las células parietales secretan ácido clorhídrico (HCl) dentro del estómago han sido estudiadas intensivamente debido a la importancia de la secreción ácida para la digestión y en estados de enfermedad. Las células parietales son piramidales en su forma. Sus membranas expresan una  $H^+K^+$  ATPasa, un transportador activo primario responsable de la secre-

ción del HCl. Las células parietales experimentan un cambio extraordinario en su apariencia cuando son estimuladas para secretar HCl (figura 13-11). En el estado sin estimulación, una red tubulovesicular que contiene la  $H^+K^+$  ATPasa caracteriza las células. A la activación, las membranas tubulovesiculares se funden con la membrana plasmática para formar una membrana canalicular con microvellosidades. El resultado es un aumento de 50 a 100 veces en el área de la membrana apical y la inserción de más bombas de  $H^+K^+$  ATPasa dentro de la membrana plasmática. Este rearrreglo promueve la secreción de HCl.

La  $H^+K^+$  ATPasa es un heterodímero de una subunidad  $\alpha$  (la unidad catalíticamente activa) y una subunidad  $\beta$  (implicada en la determinación de la ubicación intracelular). La  $H^+K^+$  ATPasa bombea iones  $H^+$  desde las células a través de la membrana apical en intercambio por iones  $K^+$  (figura 13-11). Esto es un ejemplo de transporte activo primario que es dirigido por el ATP que bombea iones  $H^+$  contra una enorme concentración de gradiente (1 000 000:1). Las uniones estrechas entre las células impiden la reentrada de iones  $H^+$  dentro de la mucosa. Los iones  $K^+$  que han entrado a las células se reciclan entonces al lumen o meten líquido intersticial por los canales de  $K^+$ . Para mantener la neutralidad eléctrica se secretan pasivamente iones  $Cl^-$  a través de la membra-



**Figura 13-11.** Secreción ácida por las células parietales. Parte superior: a la estimulación, la red tubulovesicular en la célula parietal se fusiona para formar una extensa membrana canalicular con microvellosidades, que aumenta el área de la superficie. Parte inferior: se demuestran los mecanismos de secreción de HCl por las células parietales, estimulados por histamina, acetilcolina y gastrina. Para las abreviaturas, véase la leyenda de la figura 13-12.

na apical dentro de la luz a través de canales de  $\text{Cl}^-$ , que forman HCl. Los iones  $\text{H}^+$  secretados son provistos por  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CO}_2$  que forman  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . La anhidrasa carbónica genera iones  $\text{H}^+$  para la secreción y además iones  $\text{HCO}_3^-$ , que penetran en el líquido intersticial por intercambio para iones  $\text{Cl}^-$ . Los iones  $\text{Cl}^-$  penetran contra su gradiente electroquímico, llevados por el eflujo de  $\text{HCO}_3^-$  hacia abajo a un gradiente electroquímico. La secreción de  $\text{HCO}_3^-$  dentro de la sangre forma la "marea alcalina" que puede ocasionar alcalosis cuando la secreción del ion  $\text{H}^+$  es excesiva. El movimiento del agua mantiene el equilibrio osmótico en todas las regiones.

Un entendimiento de los mecanismos de la secreción del HCl por las células parietales permitió el desarrollo de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), una clase de medicamentos que inhiben la  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPasa. Los fármacos como el omeprazol, un benzimidazol, son inactivos con pH neutral pero, cuando se acidifican (en el estómago), se fijan a grupos sulfhidrilo de residuos de cisteína en la superficie externa de la  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPasa, inhibiendo de manera irreversible la actividad y bloqueando la hipersecreción del ácido gástrico. Otros medicamentos experimentales, llamados antagonistas de la bomba ácida, interfieren en forma competitiva con el ion  $\text{K}^+$  uniéndose para bloquear la secreción ácida. Estos medicamentos son ampliamente usados para inhibir la hipersecreción de ácido gástrico, que causa enfermedad ulceroosa.

### B. Estimulantes e inhibidores de la secreción del ácido clorhídrico

Las tres principales estimulantes de la secreción del ion  $\text{H}^+$  son la acetilcolina, la gastrina y la histamina, que estimulan la secreción del HCl e inducen cambios de forma característicos de las células parietales estimuladas. La acetilcolina es liberada de las neuronas entéricas o posganglionares vagales durante la alimentación. Se fija a los receptores muscarínicos tipo M3 en las células parietales para estimular la secreción del ion  $\text{H}^+$ . La gastrina es una hormona péptida de 17 o 34 aminoácidos, secretada de las células G en el antro gástrico durante la alimentación. La gastrina se fija a los receptores tipo B de colecistocinina en las células parietales, que también estimulan la secreción del ion  $\text{H}^+$ .

Tanto los receptores de gastrina como los de acetilcolina activan las mismas señales de las vías de transducción: activación de fosfolipasa  $\text{C}\beta$ , que ocasiona generación de inositol trifosfato que moviliza  $\text{Ca}^{2+}$  de las reservas intracelulares, y diacilglicerol, que activa la proteína cinasa C. Debido a que tanto la acetilcolina como la gastrina actúan a través de vías intracelulares similares, sus efectos combinados son aditivos.

La histamina es una sustancia paracrina secretada por células cebadas en el cuerpo de la mucosa durante la alimentación. La histamina se fija a los receptores de  $\text{H}_2$  en las células parietales para activar la adenililo ciclasa e incrementar el cAMP. El cAMP activa la proteína cinasa

A para estimular la secreción de ion  $H^+$ . La combinación de histamina y acetilcolina o gastrina puede aumentar la cifra de producción de ácido hasta 10 veces por encima de las cifras basales, un efecto mucho mayor que la simple adición de los efectos de los antagonistas podría predecir. Este efecto es conocido como potenciación. La potenciación requiere que dos moléculas diferentes de señalización se fijen a los receptores que actúan a través de mecanismos intracelulares diferentes. El aumento de  $Ca^{2+}$  intracelular y cAMP activan los canales de  $K^+$  en la membrana apical de las células parietales, promoviendo de este modo el efluvo del ion  $K^+$  desde la célula. Esto hiperpolariza la célula (más negativa adentro) para promover la secreción del ion  $Cl^-$  a través de la membrana apical. El  $Ca^{2+}$  y el cAMP también aumentan la inserción de los canales de  $Cl^-$  y de  $H^+-K^+$  ATPasa dentro de la membrana apical. Los efectos combinados son la estimulación de la secreción del HCl.

La gastrina también regula el crecimiento del epitelio gástrico. El exceso de gastrina producido por ciertos tumores causa hiperproliferación de glándulas gástricas y células parietales, así como exceso de secreción de ácido gástrico. El exceso de ácido en el intestino delgado puede ocasionar ulceración de la mucosa, esteatorrea debido a la inactivación de las lipasas pancreáticas y diarrea. A esta enfermedad se le conoce como síndrome de Zollinger-Ellison. La administración excesiva de inhibidores de la bomba de protones puede ocasionar un prolongado pH luminal elevado, que estimula la hipersecreción de ácido gástrico y aumento del crecimiento de la mucosa. La terminación del tratamiento médico genera entonces una producción ácida de rebote debido al aumento de contenido de células parietales y G.

Además de los mecanismos directos por los cuales la acetilcolina, la gastrina y la histamina estimulan la secreción del HCl de las células parietales, la acetilcolina y la gastrina también estimulan de manera indirecta la secreción, actuando sobre las células parecidas a las enterocromafinas, para promover la liberación de histamina, que a su vez estimula a las células parietales. La importancia de la histamina para la secreción del ion  $H^+$  está ilustrada por estudios con antagonistas receptores de histamina  $H_2$ , como la cimetidina. Estos medicamentos no sólo inhiben la secreción del ion  $H^+$  estimulado por histamina, sino también bloquean los efectos de la acetilcolina y la gastrina, confirmando así la vía indirecta. Son efectivos, ya que previenen la potenciación y se usan ampliamente para tratar la hipersecreción de ácido gástrico.

La somatostatina, un péptido de 14 o 28 aminoácidos, es un importante inhibidor de la secreción ácida gástrica. Inhibe directamente la secreción de protones por medio de la activación de los receptores en las células parietales, donde se acopla a la inhibición del cAMP. La somatostatina también inhibe la secreción de gastrina e histamina, lo que inhibe en forma indirecta la secreción de protones; es secretada por las células D en el antro y cuerpo gástricos. Las células D en el antro gástrico tienen un componente directo con la luz intestinal (células endocrinas abiertas), que les permite sentir el contenido de

la luz. Los protones en el antro estimulan la secreción de somatostatina, que actúa como agente paracrino para inhibir la secreción gástrica de las células G cercanas y de este modo reducir de forma indirecta la secreción ácida gástrica. Esto es un ejemplo de la regulación negativa de retroacción. Las células D en el cuerpo no tienen contacto con la luz (células cerradas) y por consiguiente no pueden sentir los protones de la luz. En su lugar, la secreción de somatostatina está controlada por los receptores de histamina  $H_2$  que inhiben la liberación. La inhibición vagal de liberación de somatostatina promueve la secreción ácida.

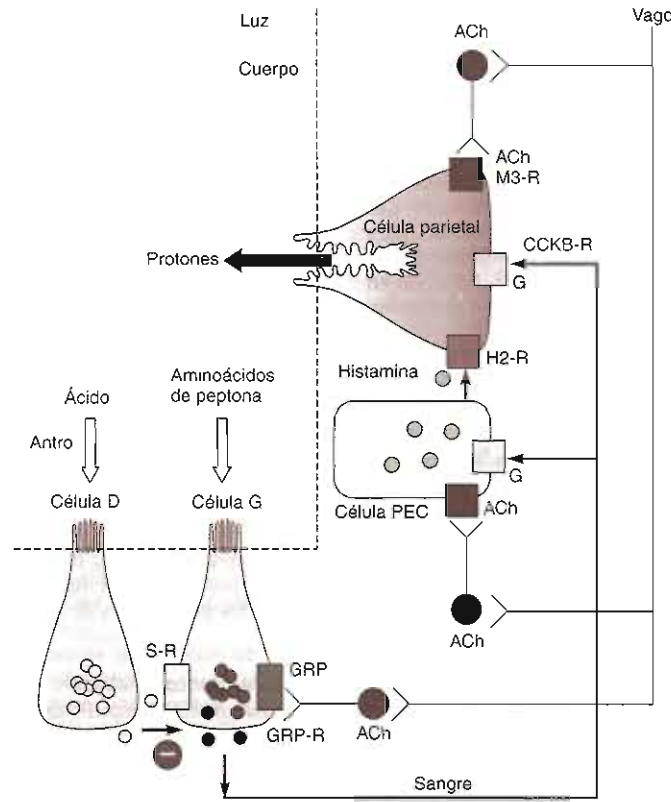
### C. Regulación integrada de la secreción ácida gástrica

La secreción de ácido gástrico entre alimentos es lenta. Ocurren tres fases de secreción ácida durante la alimentación (figura 13-12). La fase cefálica (~ 30% de respuesta) de la secreción se inicia por la vista, olor, gusto y deglución del alimento. Estos estímulos activan el núcleo motor dorsal del nervio vago en la médula y ocasionan descarga vagal y nervios motores parasimpáticos. La estimulación tiene varias consecuencias. En el cuerpo, los nervios posgangliónicos liberan acetilcolina, que activa directamente las células parietales mediante los receptores M3. La acetilcolina también induce la liberación de histamina de las células enterocromafinas, lo que estimula de manera indirecta la secreción del ion  $H^+$  por las células parietales. En el antro, la estimulación vagal induce liberación del péptido, péptido liberador de gastrina, de las fibras posganglionares, lo que provoca la liberación de gastrina y de este modo estimula en forma indirecta la secreción del ion  $H^+$ . La acetilcolina también inhibe la liberación de somatostatina de las células D en el cuerpo y piloro para estimular la secreción de iones  $H^+$ .

La fase gástrica (~ 70% de respuesta) de la secreción es inducida por estímulos dentro del estómago. Los nervios sensitivos vagales detectan distensión gástrica con el alimento y desencadenan un reflejo vagovagal durante el cual los nervios motores vagales liberan acetilcolina en el estómago para promover la secreción ácida. Las proteínas parcialmente digeridas y los aminoácidos estimulan la liberación de gastrina de las células G en el piloro. Estas células son células endocrinas de tipo abierto que tienen un borde en cepillo, permitiéndoles sentir en forma directa los contenidos del estómago. La gastrina estimula entonces la secreción ácida. La acidificación del piloro estimula la liberación de somatostatina, lo que inhibe la secreción ácida por medio de una curva de retroacción negativa, como se describió antes.

Durante la fase intestinal, los productos de la digestión de proteínas, al entrar al intestino delgado, pueden estimular la liberación de gastrina de las células G en el duodeno. Muchas sustancias, en especial la grasa y el ácido, estimulan la secreción de hormonas del intestino delgado que inhibe la secreción ácida gástrica. Los ejemplos incluyen secretina y colecistocinina.

La infección por *Helicobacter pylori* es causante de la mayor parte de los casos de enfermedad ulcerosa duodenal y gástrica que no son causados por fármacos.



**Figura 13-12.** Regulación de la secreción de ácido gástrico por nervios y hormonas. Durante la fase cefálica de la digestión, los nervios colinérgicos vagales estimulan directamente las células parietales e inducen liberación de histamina, que también estimula las células parietales. Las fibras vagales también liberan el péptido liberador de gastrina (GRP) en el antro para inducir secreción de gastrina, que es transportada en la corriente sanguínea para inducir la liberación de histamina y estimular a las células parietales. Durante la fase gástrica de la digestión, el alimento en el estómago desencadena los reflejos vagovagales y también estimula la secreción de gastrina. La acidificación del antro gástrico estimula la liberación de somatostatina, que inhibe la liberación de gastrina y de este modo, la secreción ácida. (ACh, acetilcolina; G, gastrina; S, somatostatina; M3-R, receptor muscarínico 3; H2-R, receptor de histamina 2; CCKB-R, receptor B de colecistocina; PEC, parecida a enterocromofines; GRP-R, receptor del péptido liberador de gastrina, GRP, péptido liberador de gastrina.)

(p. ej., fármacos similares al ácido acetilsalicílico). *Helicobacter pylori* vive en la capa mucosa del estómago. Esta capa mucosa secreta ureasa, que convierte a la urea en  $\text{CO}_2$  y amoníaco. Este último neutraliza el líquido circundante y protege al organismo del ácido. *Helicobacter pylori* también secreta proteínas que desencadenan respuestas inmunitarias que dañan la mucosa. Cuarenta por ciento de todos los pacientes está infectado con *H. pylori*. En la mayor parte de los casos, la gastritis es leve y no detectable. En algunas personas, la gastritis causa inflamación y ulceración. *Helicobacter pylori* también se ha asociado con cáncer gástrico.

### OTRAS SECRECIONES GÁSTRICAS

Las células principales en las glándulas del cuerpo gástrico secretan pepsinógeno, un precursor inactivo (cimógeno)

no) de la proteasa activa, pepsina. La acetilcolina es el principal estimulante de la secreción pepsinógena, aunque otros factores (p. ej., gastrina) también estimulan la secreción. Una vez liberados en la luz del estómago, el ácido gástrico y la pepsina preexistente convierten el pepsinógeno en pepsina. La pepsina tiene un pH óptimo de 3.0 y de este modo es activa en el estómago. Es una endopeptidasa que inicia la degradación de proteínas dietéticas a péptidos. Sin embargo, la pepsina es causante de tan sólo 10% del total de la digestión de proteínas.

Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular secretadas por las células mucosas de las glándulas gástricas en el cuerpo y antro. La columna vertebral péptica de las mucinas está densamente poblada con cadenas laterales de carbohidratos enriquecidas con grupos de sulfato. Las mucinas se combinan con fosfolípidos, bicarbonato y agua para formar la capa de gel mucoso que se adhiere a la superficie de las células epiteliales del es-



tómago. Esta capa forma la protección física para las células epiteliales del daño por la moledura contráctil del alimento, así como de las sustancias nocivas como el ácido, pepsina y ácidos biliares. La acetilcolina y la irritación de la mucosa estimulan la secreción de mucina.

Las células epiteliales del cuerpo y antro secretan iones  $\text{HCO}_3^-$ . Aunque la secreción de  $\text{HCO}_3^-$  es menor comparada con la secreción del ion  $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  tiene una participación importante en la defensa epitelial. Los iones  $\text{HCO}_3^-$  están atrapados en el gel mucoso para formar una "capa no removida" en la proximidad del epitelio, donde el pH es de 7.0 comparado con 1.0 a 3.0 en la luz. La acetilcolina y el ácido intraluminal estimulan la secreción de  $\text{HCO}_3^-$ .

El factor intrínseco es una glucoproteína secretada por las células parietales que se requiere para la absorción de la vitamina  $\text{B}_{12}$ . La vitamina  $\text{B}_{12}$  (cobalamina) no se produce en las células de los mamíferos y la única fuente es la dieta: carne, pescado, productos lácteos, pero no en los vegetales o en la fruta. En el estómago, el ácido y la pepsina liberan  $\text{B}_{12}$  de las proteínas dietéticas que la transportan. El entorno ácido permite que la vitamina se fije a la haptocorrina (factor R), una glucoproteína producida por las glándulas salivales y las gástricas. El complejo haptocorrina- $\text{B}_{12}$  entra en el duodeno, donde las proteasas pancreáticas digieren la haptocorrina. El factor intrínseco libre también entra al duodeno. El factor intrínseco se combina con  $\text{B}_{12}$  en el ambiente menos ácido del intestino delgado, formando un complejo resistente a la degradación para transportarlo al íleo. Receptores específicos en las células epiteliales que bordean el íleon fijan el complejo factor intrínseco de la vitamina  $\text{B}_{12}$ , que es llevado dentro de las células por medio de la endocitosis. El complejo absorbido se disocia dentro de las células epiteliales, y entonces la vitamina  $\text{B}_{12}$  se fija a la transcobalamina II, una proteína que se requiere para la exocitosis y el transporte hacia el hígado. La destrucción de las células parietales por mecanismos autoinmunitarios origina deficiencia de vitamina  $\text{B}_{12}$  y anemia perniciosa, que se debe a la síntesis deteriorada de purinas y tiamina para la que se requiere vitamina  $\text{B}_{12}$ . El único tratamiento confiable son las inyecciones intramusculares de vitamina  $\text{B}_{12}$  en forma regular.

## MOTILIDAD GÁSTRICA

### A. Patrones de motilidad gástrica

En términos de motilidad, las regiones proximal y distal del estómago son distintas. El cuerpo gástrico es un reservorio para la digestión gástrica. Durante cada deglución, el estiramiento del esófago induce un reflejo vagovagal que causa el relajamiento del cuerpo gástrico como preparación para recibir el alimento, un fenómeno conocido como relajación receptiva. Cuando el alimento entra al estómago, se relaja más para acomodar un alimento de 1.5 L sin aumento de la presión, un fenómeno llamado de acomodación, que implica reflejos entéricos locales y vagovagales. De este modo, el estómago es un reservorio para el alimento ingerido. El antro del estóma-

go es sumamente muscular, y aquí las contracciones sirven para partir el alimento en pedazos más pequeños y facilitar así la digestión. El esfínter pilórico controla la velocidad a la que las contracciones antrales impulsan el alimento parcialmente digerido o quimo, dentro del duodeno. Durante el ayuno, el antro está relativamente en reposo, con contracciones enérgicas ocasionales que ocurren cada 75 a 90 min. Estas contracciones intensas, de 5 a 10 min de duración, son parte de una onda general de contracción que se propaga por toda la longitud del tracto GI durante el ayuno: el complejo mioeléctrico migratorio. La alimentación interrumpe el complejo mioeléctrico migratorio, y entonces el antro se contrae con frecuencia a una velocidad de alrededor de 3 contracciones/min. Estas ondas lentas de contracción peristáltica originadas de las células intersticiales de Cajal activadas espontáneamente en la zona del marcapasos en la mitad del cuerpo del estómago se propagan hacia el antro. Cuando el potencial de la membrana de las células musculares se despolariza para alcanzar el umbral, los potenciales de acción se disparan. Ocurren contracciones durante la fase de meseta del potencial de acción. La gastrina y la acetilcolina estimulan la contracción por medio del aumento de la magnitud y duración de los potenciales de acción.

### B. Vaciamiento gástrico

Inmediatamente después de una comida, el estómago puede contener hasta 1 L de material, que se vacía lentamente dentro del intestino delgado. La regulación del vaciamiento gástrico ocurre por alteraciones en la motilidad del estómago proximal y distal, el píloro y el duodeno. El vaciamiento gástrico es causado por un aumento en el tono (presión intraluminal) en el estómago proximal, aumento en la fuerza de las contracciones antrales, abertura del píloro e inhibición de las contracciones segmentarias duodenales.

La velocidad del vaciamiento gástrico depende de la composición química y física del quimo que entra al duodeno a través de la estimulación de las vías neurales y hormonales. Los sólidos y los líquidos se vacían a diferentes velocidades: los líquidos rápidamente, y los sólidos lo hacen sólo después de una fase de intervalo. El ácido, la grasa y las soluciones hiperosmolares entran al vaciamiento gástrico lento del duodeno a través de la estimulación de los mecanismos hormonales y neuronales. Las neuronas sensitivas en el duodeno, tanto vagales como espinales, responden a los nutrientes, iones  $\text{H}^+$  y contenido hiperosmolar del quimo. Los nervios motores vagales disminuyen las contracciones antrales, contraen el píloro y disminuyen la motilidad gástrica proximal. Esto origina la inhibición (reducción de la velocidad) de la retroalimentación intestinal del vaciamiento gástrico.

El principal mediador vagal que estimula la contracción es la acetilcolina. El VIP y el ácido nítrico son mediadores neuronales que inhiben la contracción. Muchas hormonas que son liberadas por las células endocrinas en el intestino delgado se han implicado en la inhibición de la retroalimentación del vaciamiento gá-

trico. La secretina, cuya liberación es estimulada por el ácido, inhibe las contracciones antrales y estimula la contracción del esfínter pilórico para reducir la velocidad de vaciamiento. La colecistocinina, cuya liberación es estimulada por la grasa, actúa sobre los receptores en los nervios sensitivos vagales para producir un reflejo vagovagal que disminuye el vaciamiento gástrico.

La importancia del control del sistema nervioso sobre la motilidad gástrica se refleja en la elevada incidencia del síndrome de vaciamiento rápido (náuseas, timpanismo, rubor y diarrea explosiva) que se presenta como consecuencia de la dismotilidad en el estómago en algunos pacientes a los que se les han realizado procedimientos quirúrgicos como gastrectomía parcial o vagotomía no selectiva.

## AUTOEVALUACIÓN

20. Describir los tipos de células encontrados en la mucosa del cuerpo gástrico y antro, e indicar los productos de cada tipo de célula.
21. ¿Cuáles son las funciones del estómago proximal y distal?
22. Describir las bases iónicas de la secreción de HCl de las células parietales gástricas
23. Nombrar un neurotransmisor, hormona y agente paracrino que estimulan la secreción de ácido de la células parietales.
24. Nombrar un péptido que inhibe la secreción ácida de las células parietales.
25. Describir los mecanismos de las fases cefálica, gástrica e intestinal de la secreción ácida gástrica.
26. Nombrar dos tipos de fármacos con mecanismos de acción distintos que se pueden usar para el tratamiento de hipersecreción de ácido gástrico.
27. ¿Cuál es la participación de la célula parietal en la absorción de la vitamina B<sub>12</sub>?
28. Describir dos procesos mediante los cuales se protege la mucosa gástrica del ácido en la luz.
29. ¿Cuáles son los patrones de motilidad en el cuerpo y el antro?
30. ¿Cómo afecta la velocidad del vaciamiento gástrico la composición de lo que se está digiriendo en la luz del intestino delgado?

## VESÍCULA BILIAR

### Anatomía e histología

La vesícula biliar es un saco muscular con un volumen en reposo de alrededor de 50 mL, que yace sobre la superficie inferior del hígado. Está conectada al sistema biliar hepático por el conducto cístico, que lleva al colédoco, cuya abertura dentro del duodeno proximal está controlada por el esfínter de Oddi. El colédoco y el conducto pan-

creático por lo general se unen en forma casi proximal a este esfínter.

### Fisiología

#### A. Secreción de bilis

La bilis, que es producida por el hígado, fluye hacia abajo del conducto hepático y dentro de la vesícula biliar a través del conducto cístico. Allí es almacenada hasta que la estimulación de la contracción de la vesícula biliar expelle el contenido de la vesícula hacia atrás a través del esfínter de Oddi, y hacia dentro del duodeno. Los estímulos para la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi, necesarios para el adecuado flujo de la bilis, incluyen tanto hormonas como las participaciones neurales. La grasa en el intestino estimula la secreción de la hormona CCK de las células I. La CCK causa contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi. Según cuánto tiempo permanezca en la vesícula biliar, la bilis se concentra. Su composición se modifica adicionalmente por la producción de mucina bajo el control de las prostaglandinas y por la saturación del colesterol biliar controlado en parte por los estrógenos. Los trastornos más importantes de la vesícula biliar implican la formación de cálculos biliares (véase después).

## INTESTINO DELGADO

### Anatomía e histología

Se pueden distinguir tres regiones a lo largo de los aproximadamente 5 m de longitud del intestino delgado. El esfínter pilórico marca el inicio del duodeno, que es en gran parte retroperitoneal y está fijo en su lugar. Debido a este esfínter, el contenido del estómago entra normalmente al duodeno en pequeños chorros que contienen diminutas partículas suspendidas. En el duodeno, el contenido gástrico se mezcla con las secreciones del colédoco y del conducto pancreático. Más allá del duodeno, el intestino delgado es móvil y está suspendido en la cavidad peritoneal por el mesenterio. Las dos quintas partes proximales se llaman yeyuno. Las tres quintas partes distales forman el íleon, que termina en la válvula ileocecal al inicio del intestino grueso.

Las características estructurales visibles más sorprendentes del intestino delgado son las numerosas vellosidades (proyecciones de la mucosa aproximadamente de 1 mm de altura) (figura 13-13). Cada vellosidad contiene una rama terminal única de los árboles arterial, venoso y linfático. Esto permite la eficiente transferencia al sistema circulatorio de las sustancias absorbidas de la luz intestinal por los enterocitos (células epiteliales de superficie). Por medio de microscopía electrónica, cada enterocito muestra numerosas microvellosidades, evaginaciones de la membrana plasmática que incrementan en forma adicional el área de superficie de absorción. Las microvellosidades forman un borde en cepillo frente a la luz intestinal.

Las criptas de Lieberkühn entre las vellosidades son los sitios de proliferación celular. Una célula madre

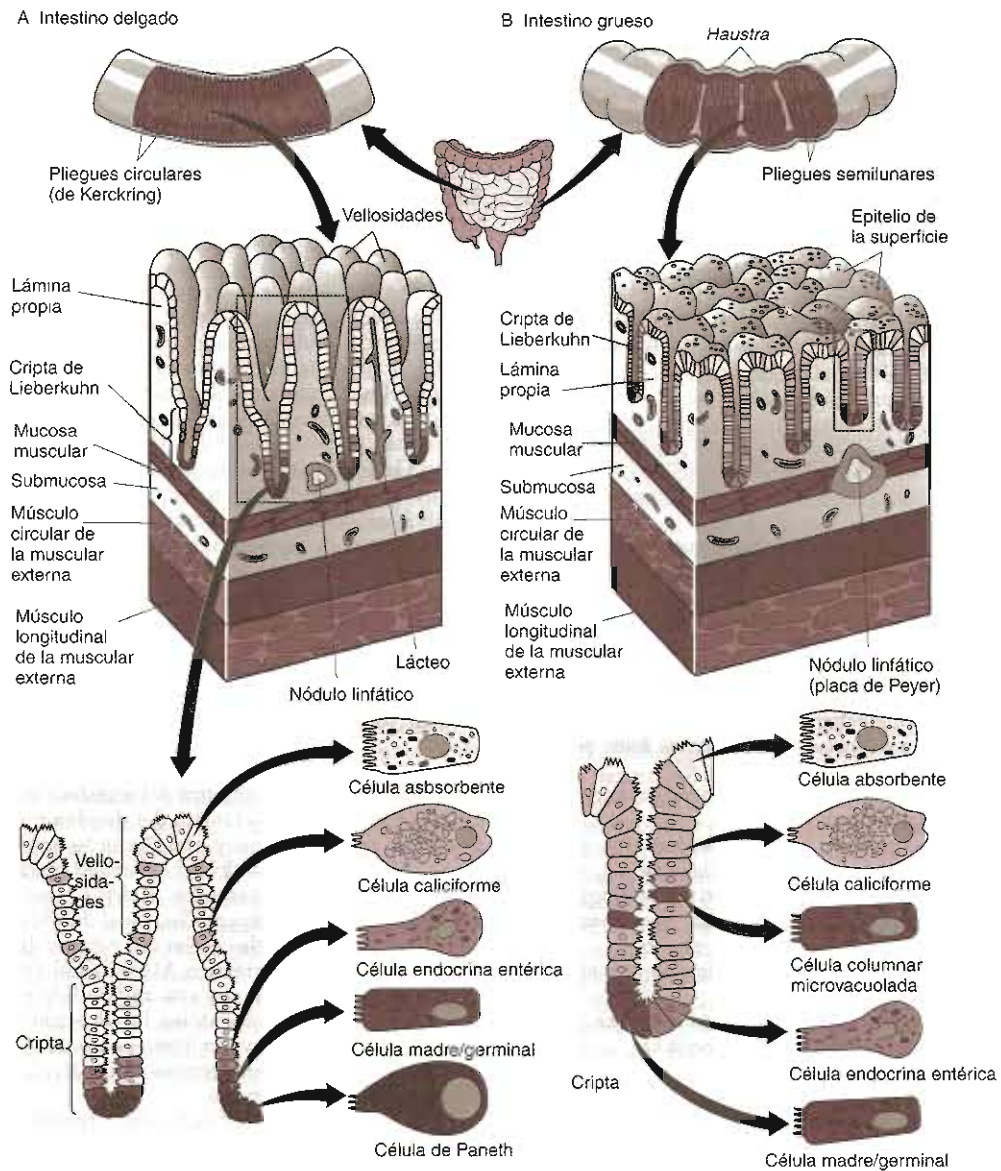


Figura 13-13. Anatomía e histología del intestino delgado y del grueso. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

multipotencial en la cripta, aún sin identificar, sirve como progenitora de los cuatro tipos de células maduras de las vellosidades: enterocitos, células caliciformes que secretan moco dentro de la luz GI; células enteroendocrinas, que secretan hormonas dentro del torrente sanguíneo, y células de Paneth, que producen péptidos antimicrobianos y factores de crecimiento. Aunque los otros tipos de células migran hasta las vellosidades mientras se diferencian, con un promedio de vida de 4 a

6 días, las células de Paneth permanecen en la cripta, que es en donde ocurre la mayor secreción de líquidos y electrolitos por los enterocitos dentro de la luz GI.

### Digestión y absorción en el intestino delgado

El intestino delgado es el lugar principal de la digestión y el sitio más importante de la absorción de nutrientes.

Así, es apropiado revisar todos los pasos de la digestión en el tracto GI y considerar entonces los mecanismos por los cuales se absorben estos nutrientes.

### A. Carbohidratos

Los carbohidratos, presentes principalmente en la dieta como polisacáridos y disacáridos, deben ser digeridos a monosacáridos para su absorción. Las alfa-amilasas en las secreciones salivales y pancreáticas separan las uniones de glucosa  $\alpha$ -1,4 en grandes polímeros de almidón para formar fragmentos (disacáridos, trisacáridos y oligosacáridos). Los oligosacáridos y los disacáridos en el borde en cepillo de los enterocitos digieren fragmentos pequeños a los monosacáridos, glucosa, galactosa y fructosa. La glucosa y la galactosa, junto con dos iones  $\text{Na}^+$ , son absorbidos a través de la membrana apical de los enterocitos por el mismo transportador, SGLT1. También ocurre la captación pasiva de agua, que mantiene la osmolalidad en ambos lados de la membrana celular. La expulsión de  $\text{Na}^+$  fuera de la membrana basolateral por la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa proporciona un gradiente electroquímico  $\text{Na}^+$  que conduce la absorción de glucosa y galactosa contra su concentración de gradientes. La fructosa se absorbe dentro de la célula por la difusión facilitada a través de la membrana apical por un transportador diferente, GLUT-5. Las tres hexosas abandonan la célula por la difusión facilitada a través de un transportador común, GLUT-2, localizado en la membrana basolateral.

La intolerancia a la lactosa es el problema más común de la digestión de los carbohidratos. Se debe principalmente a la reducción de la actividad de la lactasa en los adultos. La lactasa se expresa por lo general a valores elevados en el yeyuno de humanos neonatos o lactantes. En muchas partes del mundo, las concentraciones de lactasa se reducen en forma gradual después del destete. Sin embargo, estos valores no disminuyen de manera significativa en la mayor parte de las poblaciones europeas occidentales. La actividad de la lactasa es limitante de la frecuencia de ingestión de lactosa en la mayoría de los adultos en otras regiones en el mundo. Si la lactasa es deficiente, la lactosa sin digerir no se absorbe. La lactosa no absorbida retiene agua en la luz para mantener la osmolalidad del quimo equivalente a la del plasma. Esta retención de líquido causa dolor abdominal (calambres), náuseas y diarrea. La fermentación bacteriana de lactosa en el intestino distal y el colon exacerba adicionalmente estos síntomas.

Las mutaciones del gen que codifica SGLT1 dañan la absorción de glucosa y galactosa en algunos pacientes. Los individuos afectados desarrollan diarrea cuando consumen azúcares que por lo general son absorbidos por SGLT1, debido a defectos de absorción de  $\text{Na}^+$ , monosacáridos y agua. En contraste, la fructosa, que es absorbida por GLUT-5, no causa diarrea.

### B. Proteínas

Las proteínas que entran al intestino se derivan de la dieta y también de las células esparcidas de la mucosa. La digestión de proteínas empieza en el estómago por la acción de la pepsina, pero la mayor parte de la digestión

de proteínas ocurre en la luz del duodeno y yeyuno por la acción de las proteasas pancreáticas (tripsina, quimotripsina, carboxipeptidasas), lo que genera pequeños oligopéptidos y aminoácidos libres. Las peptidasas en las superficies de las células epiteliales intestinales se requieren para la digestión de los grandes oligopéptidos, para producir péptidos más pequeños y aminoácidos adicionales. Los dipéptidos y tripéptidos se absorben dentro de los enterocitos por el cotransportador activo secundario con iones  $\text{H}^+$  por el oligopéptido cotransportador, PepT1. Los iones  $\text{H}^+$  en la luz son proporcionados por un transportador  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  en la membrana apical. La captación de aminoácidos de la luz ocurre a través de varios transportadores diferentes. Cada transportador es específico para varios grupos de cadena lateral; ácido, básico, neutral e imino. La captación de la mayor parte de aminoácidos dentro de los enterocitos se une para cotransportar con los iones  $\text{Na}^+$ , que es llevada por la  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  ATPasa en la membrana basolateral. Los dipéptidos y tripéptidos absorbidos son hidrolizados a aminoácidos dentro de los enterocitos por peptidasas citosólicas independientes. Los aminoácidos salen de la célula a través de la membrana basolateral por los transportadores aminoácidos independientes de catión. Los lactantes pueden absorber las proteínas por endocitosis, proporcionando un mecanismo para la transferencia de inmunoglobulinas, y de este modo la inmunidad pasiva, de madre a hijo.

### C. Lípidos

Los triglicéridos constituyen alrededor de 90% de los lípidos dietéticos; el colesterol, fosfolípidos, esfingolípidos, ácidos grasos y vitaminas solubles en grasa hacen el equilibrio. Los lípidos dietéticos son emulsionados primero por la digestión mecánica (masticación, contracciones antrales, segmentación), que produce gotitas que están suspendidas en líquido acuoso. La digestión de lípidos empieza en el estómago por la acción combinada de lipasas linguales deglutidas de las glándulas salivales, y lipasas gástricas secretadas por las células principales de la glándula gástrica en el fondo. Estas lipasas convierten a los triglicéridos en ácidos grasos y diglicéridos. La mayor parte de la digestión lipídica ocurre en el duodeno y yeyuno. Los lípidos en la luz forman micelas debido a las propiedades emulsificantes de las sales biliares, fosfolípidos y contracciones mixtas del estómago e intestino. La enzima más importante en la digestión lipídica es la lipasa pancreática. La lipasa es secretada como una enzima activa, pero la actividad total requiere un pH alcalino y la fijación a un cofactor llamado colipasa. La coprolipasa también es secretada en el jugo pancreático y convertida a colipasa por la tripsina en la luz intestinal. La lipasa es activa únicamente en la interfase agua-aceite de las gotitas de triglicéridos. La colipasa promueve la fijación de la lipasa a la superficie de las micelas y de este modo facilita la digestión. La lipasa separa las uniones del éster de los ácidos grasos en las posiciones 1 y 3 de la base del glicerol de los triglicéridos para producir ácidos grasos libres y un monoglicérido 2.

La barrera más importante para la absorción de lípidos es una capa no agitada en la superficie de los enterocitos que no se mezcla fácilmente con el volumen de líquido en la luz intestinal debido a la superficie altamente intrincada del epitelio. Las cadenas corta y mediana de ácidos grasos solubles en agua y la cadena larga de ácidos grasos, monoglicéridos, lisofosfolípidos y colesterol en las micelas se difunden a través de la capa sin agitar hasta la superficie de los enterocitos. La secreción de protones crea un microentorno ácido en la superficie de los enterocitos y promueve la protonación de los ácidos grasos. Los ácidos grasos protonados, monoglicéridos, lisofosfolípidos y colesterol salen de las micelas. No estando cargados (protonados) y, por tanto, solubles en lípidos, rápidamente se difunden dentro de la célula. Los ácidos grasos < 10 átomos de carbono en tamaño pueden pasar a través de las células y entrar en la sangre directamente. La captación de ácidos grasos de cadena larga (y algunos fosfolípidos) parece estar mediada por una proteína transportadora de ácidos grasos especializada (membrana microvellosa de proteína de unión de ácido graso). Dentro del enterocito, la cadena larga de ácidos grasos se une a las proteínas de unión de los ácidos grasos que transportan a la cadena larga de ácidos grasos recién absorbida hacia el retículo endoplásmico liso para reagruparse en triglicéridos con los monoglicéridos 2 absorbidos. Los triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos se combinan con proteínas específicas en el aparato de Golgi de enterocitos y se agrupan en quilomicrones, que son exportados desde la membrana basolateral de la célula. Entran en el sistema linfático a través de grandes canales intraendoteliales y posteriormente son entregados a la corriente sanguínea. Durante una circulación relativamente breve, son lipolizados en forma parcial por las lipasas de las células de superficie y adquieren más componentes de proteínas. El hígado es el principal destino para los remanentes de quilomicrones. Debe considerarse que los quilomicrones sirven como los transportadores primarios de las vitaminas solubles en grasa en la circulación.

#### **D. Líquidos y electrólitos**

El intestino delgado es el sitio principal de absorción. El agua se mueve dentro y fuera de la luz del intestino para guardar su contenido isoosmótico con el plasma. El transporte del agua en ambas direcciones es así, pasivo, siendo secundario y proporcional al movimiento de iones (en especial, iones  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$ ) y nutrientes. En el intestino delgado, la absorción de agua es más importante en las células epiteliales maduras en las puntas de las vellosidades. La secreción de agua es mayor en las células inmaduras en las criptas vellosas. Casi todo el pasaje de agua (y iones) ocurre por transporte transcelular a través de *aquaporinas*, una familia de canales de agua. También hay algún transporte paracelular de agua y iones. Las células epiteliales que bordean el tracto GI están interconectadas por uniones estrechas. Las uniones tienen alguna fuga, que permite que algo de agua y iones pequeños se muevan entre la luz y la mucosa a través de un transporte paracelular. La resistencia de las uniones estrechas es

un determinante importante del grado relativo en el que ocurre el transporte transcelular y esta resistencia varía a lo largo de los intestinos. Las uniones estrechas tienen más escurrimiento en el duodeno y en el yeyuno, y progresivamente tienen menos escurrimiento (más apretado) en el íleon y colon. Los iones más grandes y los solutos orgánicos están más restringidos en su movimiento a través de las uniones estrechas.

El yeyuno es el sitio principal de absorción de los iones  $\text{Na}^+$ . La absorción de  $\text{Na}^+$  es transcelular principalmente, ya sea por cotransporte con nutrientes (azúcares, aminoácidos) o por intercambio de  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ . También hay absorción paralela de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  por una ruta paracelular. Los iones  $\text{HCO}_3^-$  son secretados en el duodeno proximal, pero en el yeyuno los iones  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{Cl}^-$  son absorbidos en grandes cantidades. En el íleon, se secreta  $\text{HCO}_3^-$  y se absorbe  $\text{Cl}^-$ . La absorción del ion  $\text{K}^+$  de la luz lumen del intestino delgado ocurre principalmente por transporte paracelular pasivo. El transportador de glucosa unido a  $\text{Na}^+$  (SGLT1) en la membrana apical del intestino delgado toma hasta dos iones  $\text{Na}^+$  con cada molécula de glucosa. Esta propiedad es importante para el desarrollo de soluciones de rehidratación oral terapéuticas efectivas que contienen glucosa,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  para mejorar la captación de agua y electrólitos durante la diarrea grave (p. ej., cólera).

La absorción de electrólitos y agua es regulada por hormonas y neurotransmisores. Por ejemplo, la angiotensina II y la aldosterona, que son generadas y liberadas durante la deshidratación, estimulan la absorción de  $\text{NaCl}$  en el intestino.

#### **Secreción en el intestino delgado**

Las células de las criptas de Lieberkühn son sitios importantes de secreción de electrólitos y agua. La  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPasa en la membrana basolateral de las células epiteliales proporciona los gradientes electroquímicos para el transporte activo secundario y la difusión de otros iones. Un transportador  $\text{Na}-\text{K}-2\text{Cl}^-$  en la membrana basolateral media la captación de iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$  dentro de la célula (figura 13-14). Esto es un ejemplo de transporte activo secundario; con la entrada de iones  $\text{Na}^+$ , un gradiente electroquímico lleva la captación de iones  $\text{K}^+$  y  $\text{Cl}^-$  contra los gradientes electroquímicos. El exceso de iones  $\text{K}^+$  sale de la célula por los canales basolaterales de  $\text{K}^+$  que pueden ser regulados por  $\text{Ca}^{2+}$  y cAMP. Los iones  $\text{Cl}^-$  se difunden a través de la membrana apical de los enterocitos y dentro de la luz intestinal a través de un canal de  $\text{Cl}^-$  regulado por cAMP. Esta secreción electrogénica de iones  $\text{Cl}^-$  proporciona una pequeña carga negativa a la luz relativa al líquido intersticial que lleva la secreción de iones  $\text{Na}^+$  por una ruta paracelular. El agua sigue por rutas transcelulares y paracelulares para mantener la isoosmolalidad con el plasma. De este modo, el resultado neto es la secreción de  $\text{NaCl}$  y agua.

La secreción de líquidos y electrólitos lava los productos bacterianos y toxinas de la superficie del epitelio y de esta manera tiene una participación en la defensa de la mucosa. Numerosas sustancias, llamadas secretagogos,

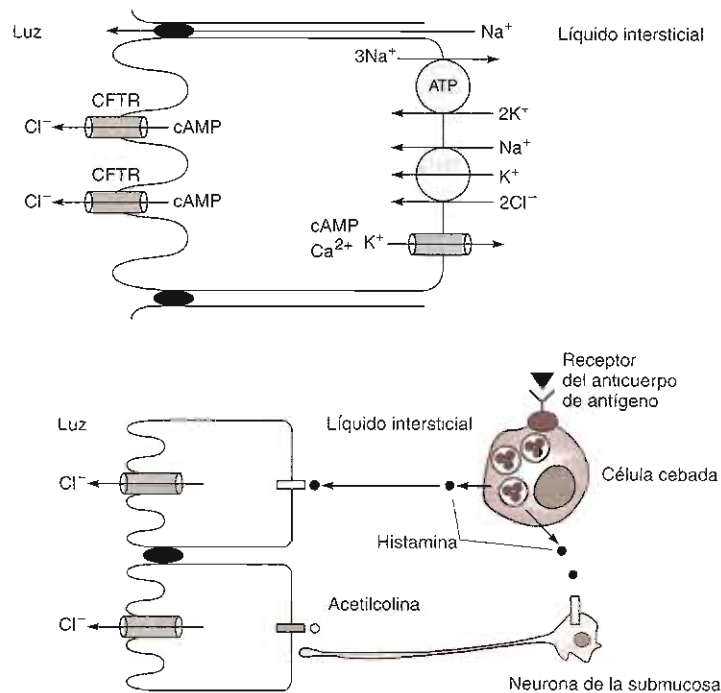


Figura 13-14. Mecanismos de la secreción de líquidos y electrolitos por las células epiteliales de las criptas intestinales. Parte superior: bases iónicas de la secreción de  $\text{Cl}^-$  y de iones  $\text{Na}^+$ . Parte inferior: regulación de la secreción de líquidos y electrolitos por las neuronas de la submucosa y las células cebadas de la lámina propia. Las células cebadas activadas liberan histamina, que actúa directamente sobre las células epiteliales o que ejerce acción sobre las neuronas de la submucosa para estimular la liberación de acetilcolina, que actúa entonces sobre las células epiteliales.

estiman la secreción de líquidos y electrolitos, tanto en la salud como en las enfermedades (figura 13-14). Los secretagogos neurotransmisores del plexo submucoso incluyen VIP y acetilcolina. Los secretagogos paracrinos incluyen bradicinina, serotonina y productos de células inmunitarias como histamina y prostaglandinas. Algunos productos de las células inmunitarias estimulan de manera indirecta la secreción actuando sobre las neuronas submucosas para inducir la liberación de acetilcolina o VIP, que actúan entonces sobre los enterocitos para estimular la secreción. Los secretagogos lumbales incluyen las toxinas bacterianas. Una toxina del cólera modifica las proteínas G y de este modo activa en forma permanente la adenilato ciclasa y aumenta los valores intracelulares de cAMP. La intensa activación de los canales de  $\text{Cl}^-$  apicales de células de la cripta ocasiona secreción masiva de iones  $\text{Cl}^-$  y, en consecuencia de iones  $\text{Na}^+$  y agua. Los pacientes con cólera pueden excretar 20 L de diarrea diarios, ocasionando una rápida deshidratación y muerte. Un tratamiento no costoso y efectivo es la rehidratación oral con soluciones que contengan glucosa. La glucosa hace que el cotransportador sodio-glucosa transporte ambas moléculas dentro de los enterocitos, y con ellos cloruro y agua, compensando de esta manera el flujo de líquido mediado por la toxina bacteriana. Debido a que faltan estos cotransportadores en el colon,

su capacidad de absorción máxima (5 L/día) es considerablemente menor que la del intestino delgado (12 L/día).

Un tipo de canal de ion  $\text{Cl}^-$  en la membrana apical es codificado por el gen de fibrosis quística y se llama regulador de conductancia de fibrosis quística o CFTR. El CFTR se expresa en muchas células epiteliales a lo largo del cuerpo. Las mutaciones en el canal se deben a un plegamiento impropio y la degradación prematura del canal de proteínas. La secreción de iones  $\text{Cl}^-$  y, en consecuencia de iones  $\text{Na}^+$  y agua está disminuida. En las vías aéreas, esto origina la producción de secreciones densas que deterioran la ventilación.

## Motilidad del intestino delgado

### A. Actividad eléctrica del músculo del intestino delgado

En el duodeno humano, las ondas lentas ocurren con una frecuencia de 11 a 13/min. La frecuencia de las ondas lentas baja hacia el ileon. Las ondas lentas pueden o no estar asociadas con potenciales de acción. En el intestino, las ondas lentas solas no causan contracciones. Sin embargo, cuando se disparan los potenciales de acción, originan contracciones fuertes pero muy localizadas, cuya magnitud depende de la frecuencia de los potenciales de

acción. Las ondas lentas son enteramente intrínsecas: se generan dentro del intestino y es probable que dependan de los potenciales de membrana inestable de las células intersticiales de Cajal. La frecuencia con la que los potenciales de acción se disparan depende de la excitabilidad de las células musculares, que es influenciada por las hormonas circulantes, los nervios extrínsecos y el sistema nervioso entérico.

### B. Actividad mecánica del músculo del intestino delgado

Durante los periodos de ayuno, el intestino está inactivo. Sin embargo, cada 90 a 120 min, hay brotes de potenciales de acción en el músculo que inducen ondas de contracción que duran alrededor de 5 min. Estos complejos mioeléctricos migratorios tardan 90 min en atravesar el intestino delgado. Al tiempo que el complejo mioeléctrico migratorio alcanza el íleon, otro empieza en el estómago. Estas ondas de contracción limpian el intestino delgado de su contenido, actuando como una "ama de llaves" para mantener la luz relativamente limpia, minimizando de este modo el crecimiento bacteriano excesivo (figura 13-15). El complejo mioeléctrico migratorio se asocia con niveles cíclicos de motilina, una

hormona péptida de 22 aminoácidos secretada por las células endocrinas en el duodeno. La motilina puede actuar en el sistema nervioso entérico para regular el complejo mioeléctrico migratorio. Su liberación parece estar bajo control neural, aunque el contenido de la luz también puede estimular la liberación de motilina. El efecto de la motilina es estimular la contracción del músculo liso intestinal y gástrico durante el periodo interdigestivo entre alimentos.

Durante la alimentación, los complejos mioeléctricos migratorios cesan, tal vez debido a la acción de las hormonas intestinales y del vago, como la gastrina y la colecistocinina (figura 13-15). Los complejos mioeléctricos migratorios son reemplazados por contracciones fásicas breves (unos pocos segundos en cada lugar) y restringidas a tramos cortos del intestino (unos pocos centímetros). Las contracciones fásicas sirven para mezclar e impulsar el alimento a través del intestino delgado. Las contracciones segmentadas rítmicas proporcionan la mayor actividad de mezcla local en el intestino delgado. En este proceso, se contrae un segmento corto mientras que los segmentos adyacentes están relajados. Entonces, el segmento contraído se relaja, en tanto que los segmentos adyacentes que estaban relajados se contraen. En

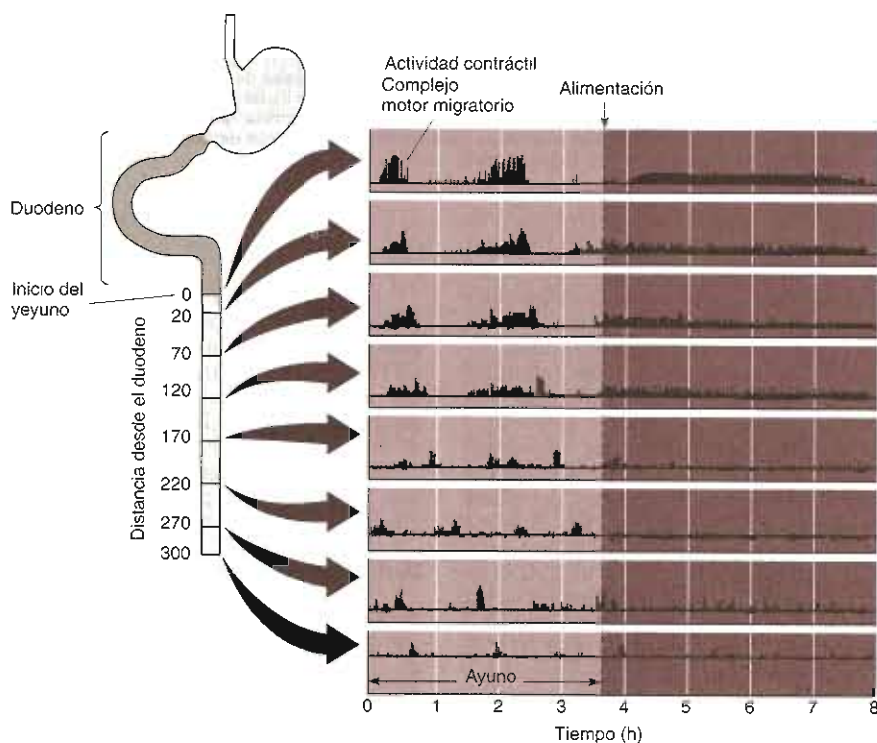


Figura 13-15. Actividad mecánica del intestino delgado durante el ayuno y después del alimento. Los registros son de presiones intraluminales medidas en las regiones indicadas del intestino de un perro consciente. Los complejos mioeléctricos migratorios en el ayuno se interrumpen por el alimento, que induce segmentación y contracciones peristálticas. (Reproducida con autorización de Boron WF, Boulpaep EL [editores]. *Medical Physiology*. Saunders, 2003.)

tanto estas contracciones se alternan, el quimo es forzado en ambas direcciones, mezclado con secreciones celulares y puesto en contacto con las células que bordean la luz. Ondas cortas de peristalsis impulsan el quimo de manera distal, mezclándolo en segmentos sucesivos e impulsándolo a través del intestino.

### C. Reflejo peristáltico

La estimulación química o mecánica localizada del intestino delgado origina una contracción en el lado oral del estímulo y la relajación en el lado anal. Estas respuestas son controladas por el sistema nervioso entérico. Las neuronas sensitivas que responden a los químicos (p. ej., ácidos) o los estímulos mecánicos (contrayendo la mucosa o extendiendo el músculo con un bolo de lo que se está digiriendo) activan las interneuronas ascendentes excitatorias, que inervan entonces las neuronas motoras excitatorias (figura 13-16). Estas neuronas liberan neurotransmisores excitatorios, acetilcolina y la sustancia P neuropéptica, que activa los receptores en las células musculares circulares para desencadenar la contracción. Las neuronas sensitivas también excitan las interneuronas descendentes que inervan las neuronas motoras inhibitorias. Éstas, a su vez, liberan neurotransmisores inhibitorios, VIP y óxido nítrico, que relajan el músculo circular.

Los opiáceos como la morfina, que son muy efectivos para aliviar el dolor crónico (p. ej., dolor por cán-

cer), tienen el efecto colateral perjudicial de inhibir la motilidad del intestino delgado. Los opiáceos actúan sobre los nervios entéricos para inhibir la secreción de neurotransmisores excitatorios para inhibir de este modo la peristalsis. La inhibición de la motilidad hace más lento el tránsito intestinal, lo que permite una absorción más completa, y así el volumen que entra al colon está disminuido y ocasiona estreñimiento.



### AUTOEVALUACIÓN

31. Describir el reflejo hormonal por el que la grasa en el intestino estimula la secreción de bilis.
32. Describir el mecanismo por el cual la glucosa se absorbe a través de las membranas apical y basolateral de un enterocito.
33. ¿Cuál es el mecanismo de absorción de los tripéptidos a través de una célula epitelial intestinal?
34. ¿Cuál es la participación de la bilis en la absorción lipídica en el intestino?
35. Nombrar tres mecanismos comunes de absorción de iones  $\text{Na}^+$  en el intestino delgado.
36. Describir el mecanismo de la secreción de líquidos y electrolitos en las criptas de Lieberkühn.
37. Nombrar dos neurotransmisores que sean secretados.

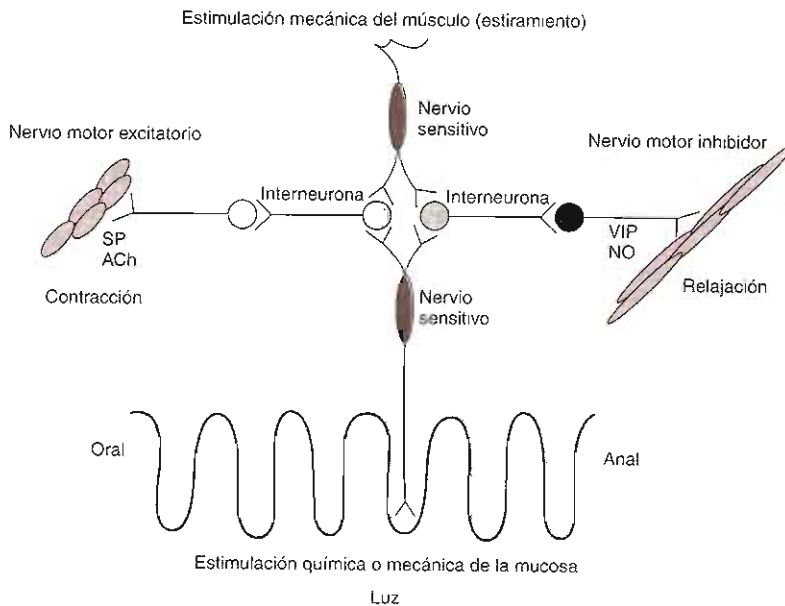


Figura 13-16. Reflejo peristáltico del intestino delgado. Los nervios sensoriales entéricos detectan la estimulación química o mecánica de la mucosa o el estiramiento de la capa muscular. Las señales se transmiten en dirección oral o anal por las interneuronas. Los nervios motores excitatorios liberan acetilcolina (ACh) y sustancia P (SP), que causa la contracción del músculo en el lado oral del estímulo. Los nervios motores inhibitorios liberan péptido intestinal vasoactivo (VIP) y óxido nítrico (NO), que causa la relajación muscular en el lado anal del estímulo.



38. ¿Cómo estimulan la secreción de líquidos y electrólitos algunas toxinas bacterianas en las criptas de Lieberkühn?
39. Describir el patrón de la motilidad intestinal durante el ayuno y después del alimento.
40. Nombrar una hormona que mantiene el patrón de ayuno de la motilidad y una que induce el patrón de alimentación de la motilidad en el intestino delgado.
41. Nombrar los neurotransmisores que median las vías ascendente y descendente del reflejo peristáltico.

## COLON

### Anatomía e histología

El colon de un adulto mide 1.5 a 1.8 m de longitud. Sus diferentes segmentos (ciego; colon ascendente, transverso, descendente y sigmoideo) están implicados en la absorción de agua y electrólitos, secreción de moco y formación, propulsión y almacenaje de material no absorbido (heces). El colon es también el hogar de la flora microbiana intestinal.

La superficie del colon consiste en un epitelio columnar sin vellosidades y pocos dobleces excepto en el recto distal (figura 13-13). El epitelio tiene unas cuantas microvellosidades irregulares, cortas. Numerosas glándulas profundas contienen células caliciformes, células endocrinas y absorbentes.

### Digestión y absorción del colon

La digestión en el colon ocurre como consecuencia de la acción de la microflora colónica. Los ácidos grasos de cadena corta liberados por la acción microbiana en la fibra dietética son una fuente importante de energía para el colon. Lo que es más importante, estos ácidos grasos de cadena corta estimulan la supervivencia del epitelio colónico sano mientras inducen la apoptosis (muerte celular programada) en las células epiteliales que van progresando hacia una transformación maligna.

La absorción de líquidos y electrólitos se ha estudiado bien y es una función importante del colon. Hasta 5 L de agua pueden ser absorbidos diariamente a través del epitelio colónico. Además, este epitelio puede captar sodio contra un considerable gradiente de concentración. La aldosterona, una hormona implicada en la homeostasia de líquidos y electrólitos, aumenta la conductancia de sodio colónico en respuesta a una depleción de volumen, y con esto tiene una participación importante en el mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrólitos.

### Secreción del colon

El producto secretor más importante del colon es la mucina, un conjugado de glucoproteína complejo que sirve a las funciones lubricantes y quizá a las de protección.

### Motilidad del colon

A diferencia del estómago e intestino delgado, el colon rara vez está inactivo, aunque su actividad se caracteriza con menor facilidad que la del estómago que tiene el patrón conocido como relajación receptiva, o de aquella del intestino delgado, que muestra el patrón conocido como el complejo motor migratorio y la acción segmentaria para-y-desde. Sin embargo, algunos patrones son discernibles, como el reflejo gastrocólico (peristalsis de masa colónica después de un alimento). Los trastornos de la motilidad colónica son complicaciones comunes de la neuropatía autonómica en pacientes con diabetes mellitus y pueden causar malestares GI graves.

La continencia de las heces requiere contracción del músculo puborrectal y del esfínter anal. La defecación implica la relajación del puborrectal por los nervios parasimpáticos sacros, ocasionando la rigidez del ángulo anorrectal. La distensión rectal origina la relajación del esfínter externo e interno mediada por el reflejo simpático.



42. ¿En qué difiere la motilidad colónica de la del intestino delgado?
43. ¿Cuál es el producto secretor más importante del colon?
44. ¿Qué volumen de agua es capaz de absorber diariamente el colon?

## REVISIÓN GENERAL DE LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

### TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD

Los trastornos de la motilidad afectan todas las regiones importantes del tracto GI. Debido a que la motilidad de este tracto constituye un evento complejo de la contracción del músculo liso bajo controles neural y hormonal, la motilidad anormal del tracto GI puede ocurrir a través de lesión al músculo liso GI o a los mecanismos neural y hormonal por los que está controlada, o por ambos. En la estenosis esofágica se observa un ejemplo del daño muscular que ocasiona motilidad anormal debido a la ingestión cáustica o reflujo ácido. El control neural anormal de la motilidad también se observa en la acalasia esofágica. Los trastornos de motilidad esofágica se caracterizan de manera típica por disfagia y odinofagia. Un ejemplo de un defecto neuronal que afecta la motilidad es la enfermedad de Hirschsprung, en la cual una pérdida de neuronas mientéricas en el colon inhibe la motilidad.

Los trastornos de motilidad del estómago incluyen gastroparesia, una complicación de la diabetes mellitus, y dismotilidad como consecuencia de cirugía gástrica para resección de parte del estómago o vagotomía. La vagotomía requiere la transección quirúrgica de los troncos del nervio vago, que previenen la secreción ácida estimulada por el vago y la regulación de la motilidad gástrica. Antes de que se pudiera disponer de los inhibidores de la bomba de protones y de los antagonistas receptores de histamina  $H_2$ , se usaba la vagotomía selectiva del estómago como tratamiento para la hipersecreción del ácido gástrico. Todavía se realiza la vagotomía algunas veces como tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison (p. ej., hipersecreción ácida y enfermedad de úlcera péptica grave causada por un tumor que secreta gastrina).

Los síntomas y signos de los trastornos de motilidad en el estómago dependen de su causa. Debido a que la vagotomía corta las fibras que influyen el sistema nervioso entérico, así como las fibras destinadas a influenciar la secreción ácida, el trastorno de motilidad gástrica es una complicación de la vagotomía. Esto se puede presentar clínicamente ya sea como una obstrucción parcial de la salida o como un vaciamiento muy rápido del contenido gástrico dentro el duodeno, con los cambios de líquido resultantes y los síntomas vasomotores ("síndrome de vaciamiento rápido"). Sin embargo, algunas veces los pacientes pueden desarrollar síntomas de distensión estomacal, náuseas, saciedad temprana y vómito sugerentes de obstrucción parcial de la salida gástrica. Para mejorar los últimos síntomas, se hace la piloroplastia (corte de las fibras del esfínter pilórico), para hacer al esfínter menos competente y que el alimento pueda pasar con mayor facilidad hacia el duodeno. La neuropatía intrínseca (p. ej., en diabetes mellitus) se manifiesta con vaciamiento gástrico retrasado, náuseas, vómito y estreñimiento más que en el clásico síndrome de vaciamiento rápido. No se conocen las bases fisiopatológicas para estas diferencias.

En el intestino delgado y colon, se presenta el trastorno de la motilidad en el síndrome de colon irritable. Este síndrome se caracteriza por episodios recurrentes de dolor abdominal, timpanismo y diarrea que se alternan con estreñimiento en ausencia de enfermedad orgánica detectable o anomalías estructurales.

## TRASTORNOS DE LA SECRECIÓN

Los trastornos de la secreción reconocidos clínicamente implican la producción de ácido, factor intrínseco o moco por el estómago, enzimas digestivas y bicarbonato por el páncreas, bilis por el hígado y agua, así como electrolitos por el intestino delgado en respuesta a los secretagogos.

Ya sea la secreción gástrica elevada o la defensa mucosa disminuida, pueden predisponer al desarrollo de úlceras pépticas. Estas son regiones pequeñas de erosión a través de la mucosa, rodeadas de tejido aparentemente

normal. El daño inducido por ácido puede ocurrir en forma de una úlcera ya sea en el estómago (úlceras gástricas) o en la primera parte del intestino delgado (úlceras duodenales). La lesión inducida por ácido puede presentarse también en forma de inflamación menos claramente demarcada y difusa en cualquier parte a lo largo del tracto GI desde el esófago inferior hasta el duodeno. Parece que la elevada secreción ácida es relativamente más importante en el desarrollo de úlcera duodenal, en tanto que la disminución de la defensa de la mucosa (p. ej., por disminución de la secreción mucosa en algunos casos) es un factor más crucial en el desarrollo de úlcera gástrica. Los trastornos de la secreción que involucran hígado y páncreas se comentan en los capítulos 14 y 15. La diarrea, el trastorno secretor más importante del intestino delgado, se comenta posteriormente.

## TRASTORNOS DE LA DIGESTIÓN Y DE LA ABSORCIÓN

La digestión y absorción fisiológicamente significativas pueden ocurrir a lo largo del tracto GI. Ciertamente, la efectividad del tratamiento con nitroglicerina sublingual para pacientes con angina es un testimonio de la eficacia de la absorción sublingual. Sin embargo, los trastornos clínicamente notables de la digestión y absorción se enfocan en el intestino delgado y colon, así como en los órganos accesorios (páncreas e hígado) cuyas secreciones (enzimas digestivas, bicarbonato y bilis) son necesarias para la digestión y absorción en el intestino delgado.

## MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE ENFERMEDAD SISTÉMICA

Una gama muy amplia de estados y enfermedades sistémicas puede producir síntomas y signos en el tracto GI. Éstos incluyen los trastornos endocrinos que alteran el control de las funciones del tracto GI o que predisponen a pancreatitis o a enfermedad de úlcera péptica; complicaciones de diabetes mellitus, incluyendo neuropatía autonómica y cetoacidosis; embarazo; trastornos de deficiencia, incluyendo deficiencia de cinc, niacina y hierro; y síndromes neoplásicos, reumatológicos y otros (cuadro 13-4).



### AUTOEVALUACIÓN

45. ¿Cuáles son algunos síntomas comunes de dismotilidad esofágica?
46. ¿Por qué la vagotomía ocasiona a menudo trastornos motores en el estómago?

Cuadro 13-4. Manifestaciones GI de enfermedades sistémicas y sus mecanismos fisiopatológicos<sup>1</sup>

Enfermedad o padecimiento	Manifestaciones GI comúnmente asociadas	Mecanismo
<b>Enfermedad tiroidea</b> Tiroiditis autoinmunitaria Hipotiroidismo  Hipertiroidismo	Aclorhidia y anemia perniciosa Reflujo esofágico Bezoares Estreñimiento Malabsorción Diarrea y pérdida de peso	Destrucción autoinmunitaria de células parietales Disfunción del esfínter esofágico inferior Dismotilidad gástrica Dismotilidad intestinal Atrofia de vellosidades e insuficiencia pancreática Hipermotilidad intestinal con tránsito rápido y malabsorción
<b>Enfermedad suprarrenal</b> Insuficiencia suprarrenal	Dolor abdominal Diarrea	Desconocido Malabsorción debida a pérdida del efecto trófico de los corticosteroides sobre el borde en cepillo de los enterocitos
<b>Enfermedad paratiroidea</b> Hiperparatiroidismo primario	Náuseas y vómito  Pancreatitis  Enfermedad acidopéptica	Alteración inducida por hipercalcemia en la señal de transducción que ocasiona atonía gástrica y dismotilidad Activación prematura inducida por hipercalcemia de las enzimas pancreáticas Aumento de la secreción ácida inducida por hipercalcemia
<b>Diabetes mellitus</b>	Disfunciones esofágica, gástrica, de intestino delgado y grueso, y rectal Náuseas, vómito, dolor abdominal	Neuropatía autonómica  Cetoacidosis con atonía gástrica
<b>Embarazo</b>	Reflujo esofágico; náuseas y vómito; hematemesis; estreñimiento y hemorroides	Efectos de la presión de un útero grávido sobre el esfínter esofágico inferior, vaciamiento gástrico, tiempo de tránsito intestinal y retorno venoso
<b>Estados de deficiencia</b> Cinc, niacina	Síndrome de malabsorción	Borde en cepillo de los enterocitos alterado
<b>Cáncer</b>	Dolor, hipertermia, hemorragia, ascitis, obstrucción, perforación  Síndromes paraneoplásicos e hipercalcemia	Metástasis (las más comunes de cáncer mamario, melanoma, carcinoma broncogénico del pulmón) Péptidos producidos por tumor
<b>Padecimientos hematológicos</b> Trastornos hemorrágicos Estados hipercoagulables Disproteinemias	Hematoma intramural Infarto intestinal Hemorragia, obstrucción, amiloidosis	Hemorragia Isquemia intestinal Infiltración
<b>Trastornos reumatológicos</b> Esclerosis Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide	Disfagia, reflujo esofágico, obstrucción, hemorragia, perforación, pseudoobstrucción, pancreatitis, malabsorción Náuseas, vómito, ulceración de la mucosa  Úlceras gástricas, gastritis	Inflamación, vasculitis, obliteración vascular, atrofia vellosa  Inflamación, vasculitis, obstrucción vascular, atrofia vellosa Uso de ácido acetilsalicílico o AINE
<b>Trastornos metabólicos e infiltrativos</b> (distipidemias; sarcoidosis, amiloidosis)	Malabsorción Infarto	Infiltración, atrofia muscular, dismotilidad Infiltración, isquemia de la mucosa, infarto
<b>Trastornos renales</b> (incluyendo insuficiencia renal crónica y trasplante)	Dolor abdominal, hemorragia GI, perforación intestinal	Gastritis, duodenitis, pancreatitis
<b>Trastornos neurológicos</b> (incluyendo lesión en la médula espinal, distrofia miotónica, enfermedad del SNC)	Motilidad intestinal deteriorada con náuseas,	Trastorno en la comunicación del sistema nervioso entérico y central
<b>Trastornos pulmonares</b> Asma Fibrosis quística	Reflujo esofágico Diarrea, malabsorción y pérdida de peso	Aspiración nocturna Insuficiencia exocrina pancreática

<sup>1</sup> Reproducido, con autorización de Hunter TB, Bjellard JC: Gastrointestinal complications of leukemia and its treatment. *Am J Roentgenol* 1984;143:513; Fenn SA, Tumberg LA: Maldigestion and malabsorption. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989; y Sleisenger MH: Effects of systemic and extraintestinal disease on the gut. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

## FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL ESÓFAGO

Los principales trastornos del esófago están relacionados con las funciones motoras: los trastornos de la peristalsis y aumento del tono del esfínter esofágico inferior se observan en la acalasia esofágica, mientras que la relajación inapropiada del esfínter esofágico inferior causa esofagitis por reflujo.

### ACALASIA ESOFÁGICA

#### Presentación clínica

La acalasia esofágica es un trastorno motor en el que el esfínter esofágico inferior no se relaja adecuadamente. Debido a esto se crea una obstrucción funcional (p. ej., obstrucción de la función anormal en ausencia de una masa visible o lesión), que se manifiesta como disfagia (incapacidad para deglutir), regurgitación y dolor torácico. Es una enfermedad progresiva en donde se desarrolla una grave distorsión radiográfica en el esófago.

#### Etiología

Se desconoce la causa subyacente de la acalasia esofágica, que ocurre con una incidencia de 0.5 a 1 por cada 100 000 habitantes por año. Pueden contribuir la degeneración del plexo mientérico y la pérdida de las neuronas inhibitorias que liberan VIP y óxido nítrico, que dilatan el esfínter esofágico inferior. La afección esofágica en la enfermedad de Chagas, como consecuencia de la lesión a los plexos neurales del esófago por el parásito *Trypanosoma cruzi*, tiene un parecido asombroso con la acalasia esofágica. Varios trastornos, incluyendo las neoplasias, pueden presentarse con características de presión manométrica o radiográficas similares a aquellas observadas en la acalasia esofágica idiopática.

#### Patología y patogénesis

Aunque la acalasia se manifiesta como un trastorno motor del músculo liso esofágico, en realidad se debe a una innervación defectuosa del músculo liso en el cuerpo esofágico y en el esfínter esofágico inferior. El tono en el esfínter esofágico inferior se caracteriza, por lo general, por la contracción tónica con la relajación intermitente debida a un arco reflejo neural (véase antes). En la acalasia, se contrae en forma aún más justa y no se relaja adecuadamente en respuesta a la deglución debido a la pérdida parcial de neuronas en la pared del esófago. De este modo, se puede considerar a la acalasia como un trastorno causado por las vías inhibitorias defectuosas del sistema nervioso entérico esofágico. De manera interesante, la inyección de la toxina botulínica dentro del esfínter esofágico inferior disminuye las vías excitatorias y alivia así los síntomas. Además de la disfunción del esfínter esofágico inferior, en la acalasia se observa a menudo la

pérdida de la peristalsis normal en el cuerpo esofágico, compatible con la hipótesis de la degeneración del plexo mientérico. También existen variaciones de acalasia en donde la peristalsis normal es remplazada por contracciones simultáneas de amplitud grande o pequeña.

#### Manifestaciones clínicas

Con el transcurso de los meses y los años, la disfunción del esfínter esofágico inferior ocasiona un tremendo crecimiento del esófago. Normalmente destinado como un conducto directo hacia el estómago, el esófago en casos avanzados de acalasia puede retener hasta 1 L de material pútrido, infectado, imponiendo un riesgo elevado de neumonía por aspiración. Sin tratamiento, los pacientes muestran pérdida severa progresiva de peso, con un dolor torácico que empeora, ulceración de la mucosa, infección y ruptura esofágica ocasional que culmina en muerte.

### ESOFAGITIS POR REFLUJO

#### Presentación clínica

El síntoma predominante de presentación del reflujo es un dolor torácico quemante (pirosis) ocasionado por lesión recurrente de la mucosa, con frecuencia empeora en la noche, cuando se está en posición supina, o después del consumo de alimentos o medicamentos que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior.

#### Etiología

Las causas comunes de la esofagitis por reflujo son aquellas condiciones que causan exposición repetitiva al ácido de la mucosa esofágica. Éstas incluyen los trastornos que aumentan la frecuencia de las relajaciones espontáneas transitorias del esfínter esofágico inferior (cuadro 13-5) o reflejos deteriorados que normalmente siguen a las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior con una onda secundaria de peristalsis esofágica. También contribuyen las enfermedades que aumentan el volumen gástrico o la presión (p. ej., obstrucción parcial o completa de la salida gástrica y enfermedades que aumentan la producción ácida). De manera ocasional, la esofagitis por reflujo puede ser causada por lesión alcalina (p. ej., el reflujo del jugo pancreático a través de un esfínter pilórico incompetente y de un esfínter esofágico inferior relajado). La hernia hiatal, un trastorno en el que una porción del estómago proximal se desliza dentro de la cavidad pectoral con desplazamiento hacia arriba del esfínter esofágico inferior, puede contribuir al desarrollo de reflujo.

#### Patología y patogénesis

Normalmente, el esfínter esofágico inferior contraído de manera tónica, proporciona una barrera efectiva al reflujo de ácido del estómago hacia atrás, dentro del esófago. Esto es reforzado por ondas peristálticas esofágicas

Cuadro 13-5. Factores que influyen la presión del esfínter esofágico inferior<sup>1</sup>

	Aumento	Disminución
Hormonas	Gastrina Motilina Sustancia P	Secretina Colecistocina Glucagón Somatostatina Péptido inhibidor gástrico (GIP) Péptido intestinal vasoactivo (VIP) Progesterona
Agentes neurales	Agonistas $\alpha$ adrenérgicos Antagonistas $\beta$ adrenérgicos Agonistas colinérgicos	Agonistas $\beta$ adrenérgicos Antagonistas $\alpha$ adrenérgicos Anticolinérgicos
Alimentos	Alimentos con proteínas	Grasa Chocolate Etanol Menta
Otros	Histamina Antiácidos Metoclopramida Domperidona Prostaglandina $F_{21}$ Complejo motor migratorio Presión intraabdominal elevada	Teofilina Cafeína Acidificación gástrica Tabaquismo Embarazo Prostaglandinas $E_{21}$ , $I_2$ Serotonina Meperidina, morfina Dopamina Bloqueadores de los canales de calcio Diazepam Barbitúricos

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Diamant NE: Physiology of the esophagus. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

secundarias en respuesta a la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. La efectividad de esa barrera se puede alterar por la pérdida del tono del esfínter esofágico inferior (p. ej., lo opuesto a la acalasia), aumento de la frecuencia de las relajaciones transitorias, pérdida de la peristalsis secundaria después de la relajación transitoria, aumento del volumen o presión estomacales, o aumento en la producción de ácido, que pueden hacer más probable el reflujo del contenido ácido del estómago para causar dolor o erosión. El reflujo recurrente puede dañar la mucosa, lo que ocasiona inflamación, en consecuencia, el término "esofagitis por reflujo". El reflujo recurrente por sí mismo predispone a reflujo adicional debido a que la cicatrización que ocurre al sanar el epitelio inflamado hace al esfínter esofágico inferior progresivamente menos competente como barrera.

Aunque de manera típica una consecuencia del reflujo de ácido, la esofagitis, también puede deberse al reflujo de pepsina o bilis. En la mayor parte de los casos de enfermedad por reflujo esofágico se puede identi-

car una conexión fisiopatológica común (figura 13-17). El daño recurrente de la mucosa causa infiltración de granulocitos y eosinófilos, hiperplasia de células basales y, a la larga, desarrollo de úlceras friables, sangrantes y exudados sobre la superficie de la mucosa. Estos cambios patológicos determinan la etapa para la formación de cicatrices e incompetencia del esfínter, lo que predispone a ciclos recurrentes de inflamación.

El aumento de frecuencia de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior puede ser en parte como respuesta a un aumento en la distensión gástrica. De manera normal, estas relajaciones se acompañan de aumento de la peristalsis esofágica. Las personas con defectos en las vías excitatorias que impulsan la peristalsis pueden, por tanto, tener un incremento de riesgo para el desarrollo de reflujo esofágico. Los cambios en los tipos de prostaglandinas producidas por el esófago se han observado en la esofagitis por reflujo, quizá contribuyendo al deterioro de la curación y predisponiendo a recurrencias. En contraste con otras formas de lesión mediada por ácido, la infección con *H. pylori* no parece contribuir al desarrollo de reflujo o esofagitis.

### Manifestaciones clínicas

La pirosis es el síntoma usual de esofagitis por reflujo empeorando, de manera típica, en postura prona. Con el reflujo recurrente, se desarrollan una gama de complicaciones. La más común es la expansión de estenosis en el esófago distal. La obstrucción progresiva, al principio al alimento sólido y después al líquido, se presenta como disfagia. Otras complicaciones de reflujo recurrente incluyen hemorragia o perforación; ronquera, tos o sibilancias y neumonía debido a la aspiración de contenido gástrico dentro de los pulmones, en especial durante el sueño. Los estudios epidemiológicos sugieren que el tabaquismo y el abuso del alcohol se asocian con reflujo recurrente que origina cambio en el epitelio esofágico de histología escamosa a columnar, llamado esófago de

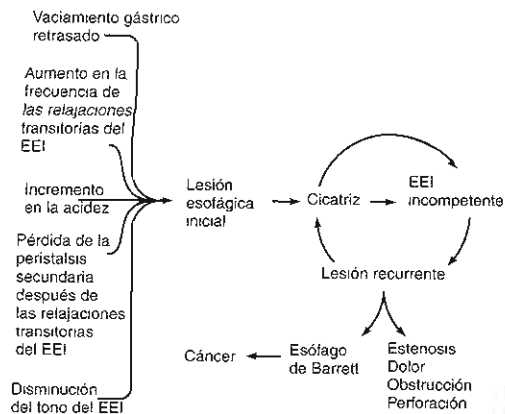


Figura 13-17. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo esofágico (EEI, esfínter esofágico inferior.)

Barrett. En 2 a 5% de casos, el esófago de Barrett ocasiona el desarrollo de adenocarcinoma.



### AUTOEVALUACIÓN

47. ¿Cuáles son las funciones de la estructura del esfínter esofágico inferior en la acalasia y en la esofagitis por reflujo?
48. ¿Cuáles son las causas posibles de la acalasia?
49. ¿Cuál es la relación del reflujo esofágico con esófago de Barrett y cáncer?

## FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS GÁSTRICOS

Los trastornos comunes que implican al estómago reflejan la importancia de su participación como órgano secretor, en especial de ácido y factor intrínseco. Los trastornos de la secreción ácida causan enfermedad acidopéptica, mientras que la pérdida de la secreción del factor intrínseco ocasiona incapacidad para absorber la vitamina B<sub>12</sub> lo que se manifiesta como anemia perniciosa. El trastorno de motilidad más importante del estómago es la gastroparesia.

### ENFERMEDAD ACIDOPÉPTICA

#### Presentación clínica

Los pacientes con enfermedad acidopéptica presentan, de manera típica, dolor abdominal lacerante o que-

mante, o dolor torácico crónicos ocasionados por erosión superficial o profunda de la mucosa GI. Las complicaciones súbitas incluyen sangrado GI, que ocasiona hematemesis o melena, y perforación e infección que producen dolor abdominal severo y signos de abdomen agudo (ausencia de ruidos intestinales, rigidez, dolor de rebote a la palpación). La presentación tardía refleja el hecho de que en algunos casos la enfermedad acidopéptica puede ser indolora en las etapas tempranas y se puede detectar tan sólo cuando conduce a una catástrofe intraabdominal.

En forma clásica, la úlcera duodenal se presenta como dolor epigástrico lacerante o quemante que ocurre 1 a 3 h después de los alimentos, a menudo despertando al paciente en la noche, con alivio al tomar antiácidos o alimento. Sin embargo, muchos pacientes que se documentaron después como con úlcera duodenal no encajan en este perfil de síntomas. Los pacientes ancianos en particular, con frecuencia se presentan con una complicación de úlcera duodenal, pero sin antecedentes de dolor.

#### Etiología

Varias causas de aumento relativo o absoluto de la producción de ácido (figura 13-12) o de disminución de las defensas de la mucosa (cuadro 13-2) predisponen a enfermedad acidopéptica. Se ha implicado un agente infeccioso específico, la bacteria *Helicobacter pylori*, en la predisposición de varias formas de enfermedad acidopéptica, incluyendo úlcera duodenal, úlcera gástrica y gastritis (figura 13-18).

#### Patología y patogénesis

Los agentes corrosivos (ácido y pepsina) secretados por el estómago tienen una participación importante en la úlcera gástrica, la duodenal y la gastritis erosiva aguda. Cada una de estas enfermedades tiene una patogénesis

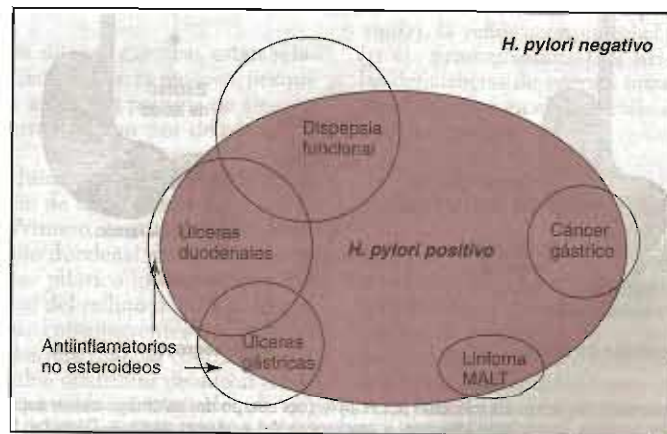


Figura 13-18. Relación de infección por *H. pylori* con enfermedades del tracto GI superior. (Reproducida con autorización de Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001;323:980.)

distinta, pero sobrepuesta, con los temas comunes de secreción ácida excesiva o disminución de las defensas de la mucosa. No está claro por qué exactamente una, pero no otra forma de enfermedad acidopéptica se desarrolla en un determinado individuo. *Helicobacter pylori* puede causar enfermedad acidopéptica por medio de múltiples mecanismos, incluyendo la transducción alterada de señal, que ocasiona un aumento en la inflamación y en la secreción de ácido, así como disminuye las defensas de

la mucosa. También puede afectar la apoptosis en el tracto GI. En la figura 13-19 se ilustran las interacciones complejas de *H. pylori* y su localización y virulencia junto con sus consecuencias clínicas (p. ej., inflamación, secreción ácida aumentada o disminuida).

*Helicobacter pylori* es un patógeno extremadamente común, que se encuentra en 50% de la población mundial; las cifras de infección son más elevadas aun en los países más pobres, donde las instalaciones sanitarias y

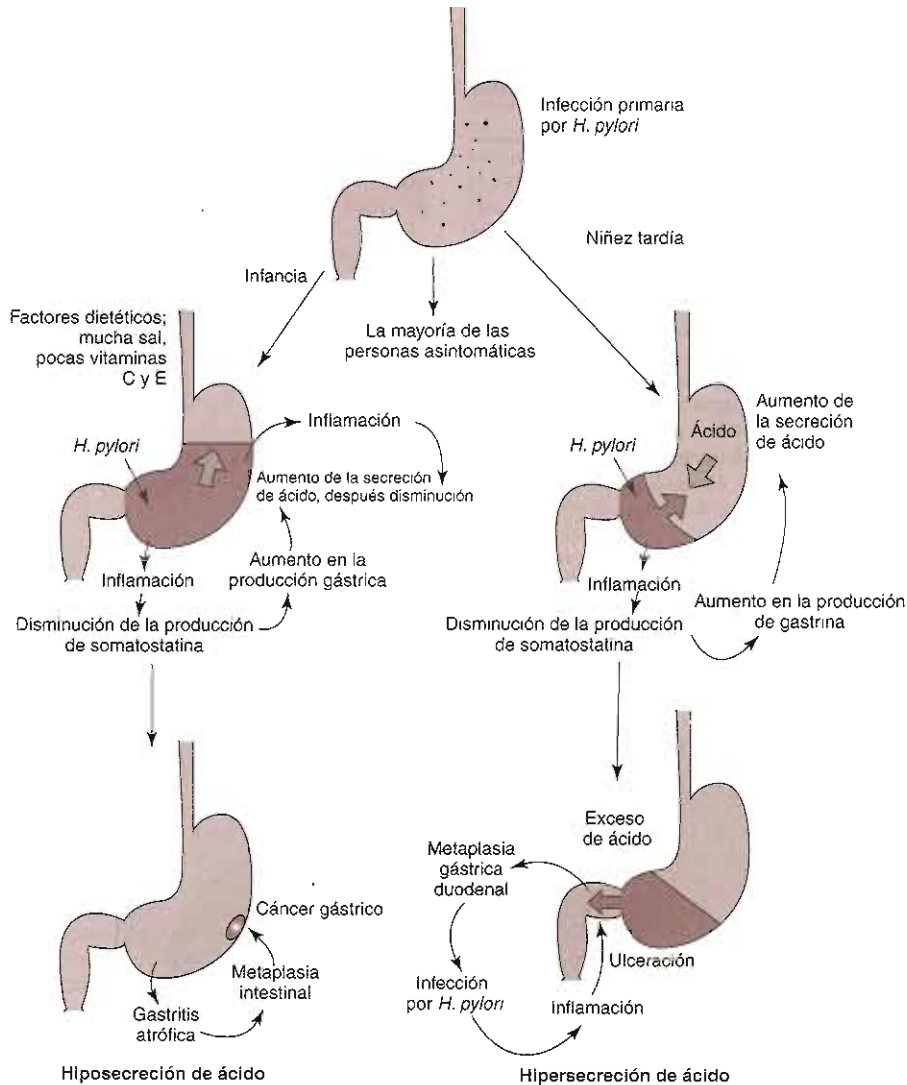


Figura 13-19. Izquierda: hiposecreción de ácido. La infección por *H. pylori* del cuerpo del estómago causa supresión de las células parietales, baja secreción de ácido, gastritis atrófica, metaplasia intestinal y predisposición a cáncer gástrico. Derecha: hipersecreción de ácido. La infección por *H. pylori* del antro del estómago causa disminución de la somatostatina y aumento de la secreción de gastrina, aumentando la secreción de ácido y predisponiendo a ulceración duodenal. (Reproducida con autorización de Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. BMJ 2001;323:980.)

Los estándares de higiene personal son bajos. La vía con mayor probabilidad de dispersión de persona a persona es la fecal-oral. Hasta 90% de las personas infectadas muestra signos de inflamación (gastritis o duodenitis) en la endoscopia, aunque muchas de ellas son clínicamente asintomáticas. A pesar de este índice elevado de asociación de inflamación con infección por *H. pylori*, la participación importante de otros factores está indicada por el hecho de que tan sólo alrededor de 15% de los individuos infectados nunca desarrolló úlcera clínicamente significativa. Estos otros factores (genéticos y ambientales, como el tabaquismo) deben ser causantes de las variaciones individuales y son fisiopatológicamente importantes. Sin embargo, la función de *H. pylori* es de particular importancia clínica porque, de los pacientes que si desarrollan enfermedad acidopéptica, casi todos tienen infección por *H. pylori*. Además, el tratamiento que no erradica a *H. pylori* se asocia con recurrencia rápida de enfermedad acidopéptica en la mayoría de los pacientes. Los estudios también asociaron las diferentes cepas de *H. pylori* con diferentes formas y grados de enfermedad acidopéptica e involucraron a la infección por *H. pylori* en el desarrollo de cánceres del tracto GI. Estas observaciones sugieren la importancia de la producción local alterada de citocina por el sistema inmunitario del huésped en la fisiopatología de la enfermedad inducida por *H. pylori*. Los detalles de estas relaciones permanecen por aclarar en investigaciones adicionales.

## 1. ÚLCERA GÁSTRICA

La úlcera gástrica se distingue de la gastritis por la profundidad de la lesión, con la penetración de las úlceras gástricas a través de la mucosa. El cráter ulceroso real a menudo está rodeado por un área de mucosa intacta, pero inflamada, que sugiere que la gastritis es una lesión que predispone el desarrollo de úlcera gástrica. La mayor parte de las úlceras gástricas ocurre en la curvatura menor del estómago. Es probable que represente el desenlace de varias anomalías diferentes que se resumen a continuación.

Se estima que algunas úlceras gástricas están relacionadas con las defensas dañadas de la mucosa, porque la capacidad secretora del ácido y la pepsina de algunos pacientes afectados es normal, o aun por debajo de lo normal.

Los defectos de motilidad se han propuesto como contribuyentes al desarrollo de úlcera gástrica en por lo menos tres mecanismos. Primero, contribuyen debido a una tendencia del contenido duodenal para refluir hacia atrás a través de un esfínter pilórico incompetente. Los ácidos biliares en el material del reflujo duodenal actúan como irritante y pueden ser contribuyentes importantes para la disminución de la barrera mucosa contra el ácido y la pepsina. Segundo, pueden contribuir debido al retraso del vaciamiento del contenido gástrico, dentro del duodeno. Tercero, pueden contribuir como causa del retraso del vaciamiento gástrico y en consecuencia, la retención de alimento que ocasiona aumento de la secre-

ción gástrica y de la producción de ácido gástrico. No se sabe si estos defectos de motilidad son causa o consecuencia de la formación de úlcera gástrica.

La isquemia de la mucosa puede tener una participación en el desarrollo de la úlcera gástrica. Se sabe que las prostaglandinas incrementan el flujo sanguíneo de la mucosa, así como del bicarbonato y la secreción mucosa, y que estimulan la reparación y renovación celular de la mucosa. Así, su deficiencia debida a la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) u otras agresiones, pueden predisponer a gastritis y úlcera gástrica, como lo puede hacer la disminución de bicarbonato o secreción de moco que se deben a otras causas. Se han identificado los subgrupos de pacientes con úlcera gástrica con cada uno de estos defectos. Por consiguiente, los factores de riesgo (ingestión de AINE, tabaquismo, estrés psicológico, infección por *H. pylori*) que se han asociado con la úlcera gástrica actúan probablemente por la disminución de uno o más mecanismos de defensa de la mucosa.

La gastritis (inflamación de la mucosa gástrica) originada por ácido acetilsalicílico y otros AINE, sales biliares, alcohol u otras agresiones pueden predisponer a la formación de úlcera por: 1) la atenuación de la barrera creada por las células epiteliales o el moco, y el bicarbonato que secretan, o 2) la reducción de la cantidad de prostaglandinas que producen las células epiteliales que pueden, por el contrario, disminuir la secreción de ácido.

## 2. GASTRITIS EROSIVA AGUDA

La gastritis erosiva aguda incluye inflamación debida a la lesión de la mucosa superficial, por erosión de la mucosa o de úlceras poco profundas causadas por una amplia variedad de agresiones, de manera especial alcohol, medicamentos y estrés. La ingestión de etanol predispone a gastritis, pero no a úlcera gástrica. A diferencia de las úlceras gástricas o duodenales, en la gastritis erosiva la submucosa y la mucosa muscular no son penetradas. La hipersecreción de ácido, la anoxia gástrica, las defensas naturales alteradas (en especial secreción de moco disminuida), la renovación epitelial, los mediadores tisulares (p. ej., prostaglandinas), el pH intramucoso reducido y las deficiencias de energía intramucosa, se han sugerido como factores en el desarrollo de lesión superficial de la mucosa gástrica.

## 3. GASTRITIS ATRÓFICA CRÓNICA

Este grupo heterogéneo de síndromes se caracteriza por la infiltración celular inflamatoria con atrofia de la mucosa gástrica y pérdida de glándulas. En la enfermedad crónica, a diferencia de la gastritis erosiva aguda, las anomalías endoscópicas pueden no ser visiblemente aparentes. La capacidad para secretar ácido gástrico se reduce en forma progresiva y las cifras séricas de gastrina están elevadas. Los autoanticuerpos de las células parietales, el factor intrínseco y la gastrina son hallazgos comunes. La gastritis atrófica crónica se asocia con infec-



ción por *H. pylori*, desarrollo de anemia perniciosa, adenocarcinoma gástrico e hiperplasia endocrina GI con carcinoides (tumores neuroendocrinos del tracto GI que producen metabolitos de serotonina y asociados con síndromas notables de flujo súbito y abundante y diarrea).

#### 4. ÚLCERA DUODENAL

Como la úlcera gástrica, se cree que la úlcera duodenal es una consecuencia de la infección por *H. pylori*, lo que ocasiona infección de la mucosa y defensas alteradas. La excesiva secreción de ácido tiene una participación secundaria. Otros factores de riesgo, incluyendo dietas, tabaquismo y consumo excesivo de alcohol, pueden influenciar el desarrollo de úlceras duodenales, aunque las asociaciones específicas (p. ej., entre el café o los alimentos sazonados con especias y el desarrollo de úlceras) no se ha demostrado. Los factores genéticos también tienen una función; los estudios apoyan la existencia de un componente hereditario en las úlceras duodenales distinto del implicado en la úlcera gástrica. Asimismo, se ha involucrado al estrés psicológico en la enfermedad de úlcera duodenal, quizá por una influencia mediada de manera autonómica sobre la secreción de ácido (figura 13-12).

#### Manifestaciones clínicas

Aquellas formas de enfermedad acidopéptica que se caracterizan en forma exclusiva por lesiones superficiales de la mucosa (p. ej., gastritis erosiva aguda) pueden causar ya sea en sangrado GI crónico, acompañado por una caída significativa del hematocrito y complicaciones relacionadas (p. ej., angina precipitante en un paciente con enfermedad arterial coronaria). Los pacientes con hemorragia masiva aguda presentan hematemesis (vómito de sangre), sangrado rectal o melena (heces achocolatadas por el efecto del ácido en la sangre) según el sitio de origen, la velocidad de tránsito de la sangre a través del tracto GI, y el grado de hemorragia. La hemorragia masiva aguda (> 10% del volumen sanguíneo en horas o minutos) se manifiesta por hipotensión, taquicardia y presión arterial ortostática, y cambios en la frecuencia cardíaca en posición de pie, a menudo con mareos.

Además de la hemorragia, las complicaciones de las úlceras duodenal y gástrica incluyen perforación y obstrucción que ponen en peligro la vida.



#### AUTOEVALUACIÓN

50. ¿Por qué se genera anemia perniciosa de un trastorno secretor del estómago?
51. ¿Cuál es el estado típico de secreción ácida en los pacientes con anemia perniciosa?
52. ¿En cuál trastorno acidopéptico están disminuidas las defensas de la mucosa más importantes que la hipersecreción ácida?
53. ¿Cómo podrían contribuir los defectos de motilidad a la úlcera gástrica?
54. ¿Cuáles factores pueden predisponer al paciente a enfermedad de úlcera duodenal?
55. ¿Cómo contribuyen los antiinflamatorios no esteroideos a la enfermedad acidopéptica?
56. ¿Cuál evidencia indica la importancia de infección por *H. pylori* en la enfermedad acidopéptica?
57. ¿Cuál evidencia sugiere que otros factores aparte de la infección por *H. pylori* contribuyen a la enfermedad acidopéptica?

## GASTROPARESIA

### Presentación clínica

Una complicación común de los trastornos del estómago es el vaciamiento gástrico retrasado (cuadro 13-6). Conocido como gastroparesia, se manifiesta por náuseas, timpanismo, vómito y estreñimiento o diarrea. La enfermedad también puede ocurrir de manera silente, lo que ocasiona desarreglos metabólicos (p. ej., de glucosa sanguínea en pacientes con diabetes mellitus) en ausencia de síntomas somáticos.

### Etiología

La gastroparesia es una complicación común de diabetes mellitus mal controlada, con la consecuente neuropatía autonómica.

### Patología y patogénesis

Los trastornos de la motilidad gástrica se deben a alteraciones en varias funciones gástricas normales. Éstas incluyen: 1) servir como reservorio de sólidos y líquidos ingeridos (p. ej., alteración causada por la resección del estómago); 2) mezclar y homogeneizar el alimento ingerido, y 3) funcionar como una barrera que permite sólo pequeños chorros de quimo bien mezclado más allá del esfínter pilórico. Los trastornos resultantes conservan el radio de acción desde la obstrucción parcial o completa de la salida gástrica hasta un vaciamiento excesivamente rápido, y se originan de manera típica de la interferencia con los mecanismos normales por lo cuales están controladas estas funciones. Éstos incluyen la contractilidad intrínseca del músculo liso gástrico, el sistema nervioso entérico, el control del sistema nervioso autonómico sobre la función del sistema nervioso entérico, y las hormonas intestinales.

Debido a que el esfínter pilórico, como todos los esfínteres, muestra contracción tónica con relajación transitoria intermitente, la pérdida del control vagal causa una contracción tónica excesiva y síntomas de varios grados de obstrucción de la salida gástrica. Los trastornos que afectan el sistema nervioso entérico como la neuropatía de diabetes mellitus y el corte quirúrgico de la pared gástrica o del tronco vagal causan, de manera típica,

Cuadro 13-6. Padecimientos que ocasionan disfunción motora gástrica sintomática<sup>1</sup>

Padecimientos agudos	Padecimientos crónicos
Dolor, trauma e inflamación abdominales	Mecánicos
Estado posoperatorio	Úlcera gástrica
Infecciones agudas, gastroenteritis	Úlcera duodenal
Trastornos metabólicos agudos:	Estenosis pilórica hipertrófica idiopática
Acidosis, hipopotasemia, hipercalcemia o	Síndrome de arteria mesentérica superior
hipocalcemia, coma hepático, mixedema	Enfermedad acidopéptica
Inmovilización	Reflujo gastroesofágico
Hiperglucemia (glucosa > 200 mg/dL)	Úlcera gástrica, dispepsia no ulcerosa
Agentes farmacéuticos y hormonas	Gastritis
Opioides, incluyendo endorfinas y narcóticos	Gastritis atrófica con o sin anemia perniciosa
(p. ej., morfina)	Gastroenteritis viral (gastritis aguda o crónica)
Anticolinérgicos	Metabólicos y endocrinos
Antidepresivos tricíclicos	Cetoacidosis diabética (aguda)
Agonistas $\beta$ adrenérgicos	Gastroparesia diabética (crónica)
Levodopa	Enfermedad de Addison
Antiácidos de hidróxido de aluminio	Hipotiroidismo
Gastrina	¿Embarazo?
Colecistocinina	¿Uremia?
Somatostatina	Enfermedades vasculares del colágeno
	Esclerodermia
	Dermatomiositis
	Polimiositis
	¿Lupus eritematoso sistémico?
	Seudoobstrucción
	Idiopática, miopatía de vísceras huecas
	Secundaria (p. ej., amiloidosis, enfermedad de Chagas, distrofias musculares, síndrome asociado con cáncer)
	Cirugía posgástrica
	Resecciones posvagotomía o posgástrica
	Medicamentos
	Anticolinérgicos, analgésicos narcóticos, levodopa, antidepresivos tricíclicos
	Hormonas (estudios farmacológicos)
	Gastrina, colecistocinina, somatostatina
	Anorexia nerviosa: bulimia
	Idiopáticos
	Disritmias gástricas: taquigastría
	Disincronía gastroduodenal
	Sistema nervioso central: tabes dorsal, depresión

Reproducido con autorización de McCallum RW: Motor function of the stomach in health and disease. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

ca, vaciamiento retrasado. Sin embargo, es importante recordar que, en algunos casos, este vaciamiento puede ocasionar los síntomas esperados de un vaciamiento excesivamente rápido. Por ejemplo, un píloro excesivamente contraído que se puede abrir en forma total, pero lo hace con tan poca frecuencia que puede ocasionar la entrada dentro del duodeno de un bolo muy grande de quimo desde un estómago distendido en exceso. Tal bolo no puede ser manejado con eficiencia por el intestino delgado, lo que causa una pobre absorción y síntomas de diarrea característicos del síndrome de vaciamiento rápido.

Las hormonas tienen una función definida por la enfermedad, pero importante en la regulación de la motilidad GI en la salud y en la enfermedad. La eritromicina

es de interés a este respecto porque, sin estar relacionada con sus propiedades antibióticas, es reconocida por el receptor para la hormona GI motilina, que causa aumento en la motilidad GI. Se observa que algunos pacientes con gastroparesia tienen una mejoría sustancial con los análogos de eritromicina, en especial cuando son importantes las quejas relacionadas con obstrucción parcial de la salida gástrica, como timpanismo, náuseas y estreñimiento.

Debido a que diversos pacientes tienen diferentes contribuciones relativas de los sistemas intrínseco, nervioso entérico y nervioso autonómico, los centros más elevados del SNC y las hormonas sobre el control de su motilidad del tracto GI, no todos los tratamientos de la

gastroparesia son efectivos para la mayoría de los pacientes, aun con los mismos problemas iniciales.

### Manifestaciones clínicas

Las complicaciones de la gastroparesia incluyen el desarrollo de bezoares del contenido gástrico retenido, crecimiento bacteriano excesivo, control errático de la glucosa sanguínea y, cuando son marcados el vómito y las náuseas, así como pérdida de peso. La glucosa sanguínea elevada puede ser causa o consecuencia del vaciamiento gástrico retrasado. El crecimiento bacteriano excesivo por sí mismo puede ocasionar malabsorción y diarrea. Por razones desconocidas, los síntomas de gastroparesia son variables de un paciente a otro, así como con el tiempo en un paciente en particular y a menudo pobremente correlacionados con vaciamiento gástrico retrasado. En algunos casos, los antagonistas de serotonina que disminuyen la percepción visceral pueden ser de más ayuda que los procinéticos para aliviar los síntomas.



### AUTOEVALUACIÓN

58. ¿Cuáles son los síntomas de vaciamiento gástrico rápido comparados con vaciamiento retrasado?
59. ¿Cuáles son las complicaciones de la gastroparesia?
60. ¿Por qué la eritromicina podría mejorar la gastroparesia diabética?

## TRASTORNOS DE LA VESÍCULA BILIAR

La enfermedad de la vesícula biliar se debe con mayor frecuencia a cálculos biliares (colecistitis).

### 1. COLELITIASIS

#### Presentación clínica

Los cálculos biliares son con frecuencia asintomáticos, descubiertos de manera incidental en la necropsia o durante la cirugía para una enfermedad no relacionada. De los pacientes que tienen síntomas referibles a colecistitis, las presentaciones varían desde náuseas leves o malestar abdominal después de comer alimentos fritos o grasosos, hasta dolor severo abdominal medioepigástrico o del cuadrante superior derecho, e ictericia. Los antecedentes de síntomas leves crónicos con asociación dietética predicen de manera típica un episodio agudo de dolor abdominal. El paciente típico con cálculos biliares, por lo general, es una mujer, tiene antecedentes de un elevado consumo de grasa dietética, ha tenido embarazos previos que reflejan la participación de los estrógenos en la patogénesis de los cálculos biliares y está en la cuarta déca-

da de la vida, lo que refleja el tiempo necesario para la evolución a enfermedad sintomática.

### Etiología

Los cálculos biliares tienen algunas variedades. La mayor parte está compuesta principalmente de colesterol con o sin depósitos de calcio. De manera ocasional, en especial en pacientes con enfermedad hemolítica crónica, se pueden formar cálculos de bilirrubina.

Según la causa y del mecanismo fisiopatológico involucrados, los pacientes pueden tener uno o más de lo siguiente: unos cuantos cálculos grandes individuales; muchos cálculos más pequeños; o un gel viscoso, engrosado, "fangoso" que se origina de la concentración de bilis y que se considera que es altamente propenso a la formación de cálculos.

### Patología y patogénesis

La colelitiasis es de origen multifactorial. Sin embargo, la formación de cálculos biliares de colesterol requiere por lo general de la formación de bilis cuya concentración de colesterol es mayor que su porcentaje de solubilidad. El proceso normal que previene la formación de cálculos biliares incluye tal vez el hecho de que la bilis por lo general no se queda en la vesícula biliar el tiempo suficiente para volverse litogénica (propensa a formación de piedras). En consecuencia, la pérdida de la motilidad de la pared muscular de la vesícula biliar (debida a enfermedad intrínseca de la pared muscular, valores alterados de hormonas como CCK, o bien de control neural alterado) y contracciones excesivas del esfínter, vaciamiento deteriorado, son factores predisponentes importantes. Una consecuencia de la disminución del vaciamiento de la vesícula es la concentración excesiva de bilis que ocasiona aumento de la litogenicidad. Esto puede ocurrir por la disminución de la absorción de agua o la composición alterada de la bilis que se debe al aumento del contenido o saturación de colesterol. Otros factores pueden causar un aumento en la tendencia para formar cálculos en cualquier grado de concentración y saturación, incluyendo la presencia de factores nucleantes contra factores antinucleantes en la bilis, así como el tamaño y composición de la agrupación del ácido biliar. La figura 13-2 resume los factores que predisponen a la formación de cálculos biliares, incluyendo estrógenos, prostaglandinas, aumento de la producción de moco y glucoproteínas por el epitelio de la vesícula biliar, y colonización o infección bacteriana crónica. Los estrógenos pueden tener múltiples participaciones, afectando primero la composición de la bilis (por aumento del colesterol y su saturación en la bilis), pero también por la disminución de la motilidad de la vesícula biliar (y por tanto, predisponiendo a estasis, formación de lodo y litogenicidad). Las prostaglandinas, que son protectoras en el estómago mediante el aumento de la producción de moco, en realidad pueden contribuir a la litogenicidad por el mismo mecanismo. De este modo, los AINE que bloquean la producción de prostaglandinas son a menudo benéficos para la prevención de cálculos.

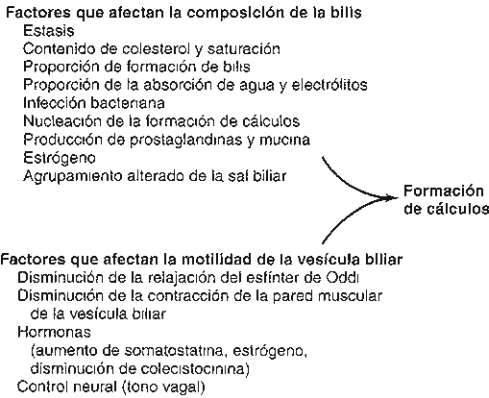


Figura 13-20. Fisiopatología de la coleditiásis.

biliares en pacientes que tienen predisposición, probablemente por la disminución de la producción de moco.

**Manifestaciones clínicas**

La presentación clínica más importante de los cálculos biliares es la inflamación de la vesícula biliar o colecistitis, que puede ser aguda o crónica, o aguda contra un antecedente de enfermedad crónica. Un episodio de co-

lecistitis aguda puede evolucionar a pancreatitis aguda si un cálculo viaja hacia abajo por el conducto biliar común, pero fracasa para librar el esfínter de Oddi, bloqueando de este modo el conducto pancreático. Asimismo, una vesícula biliar inflamada se puede infectar o sufrir un infarto y necrosis, estableciendo la etapa para sepsis sistémica si el paciente no recibe antibióticos sistémicos de amplio espectro y se le realiza una colecistectomía de urgencia (figura 13-21).

**FISIOPATOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DEL INTESTINO DELGADO Y COLÓN**

Las enfermedades del intestino delgado y del grueso incluyen diarrea, enfermedad intestinal inflamatoria y enfermedad diverticular. La diarrea es un síntoma que tiene muchas causas y mecanismos patogénicos diversos, incluyendo motilidad alterada, secreción, digestión y absorción. Aunque los trastornos intestinales son causas particularmente importantes, la enfermedad del estómago, páncreas y vías biliares puede también causar diarrea. Las enfermedades inflamatorias del intestino están pobremente entendidas; los procesos autoinmunitarios crónicos en el intestino delgado, colon o ambos, con malabsorción como característica prominente y manifestaciones sistémicas importantes. La enfermedad diverticular se presenta de

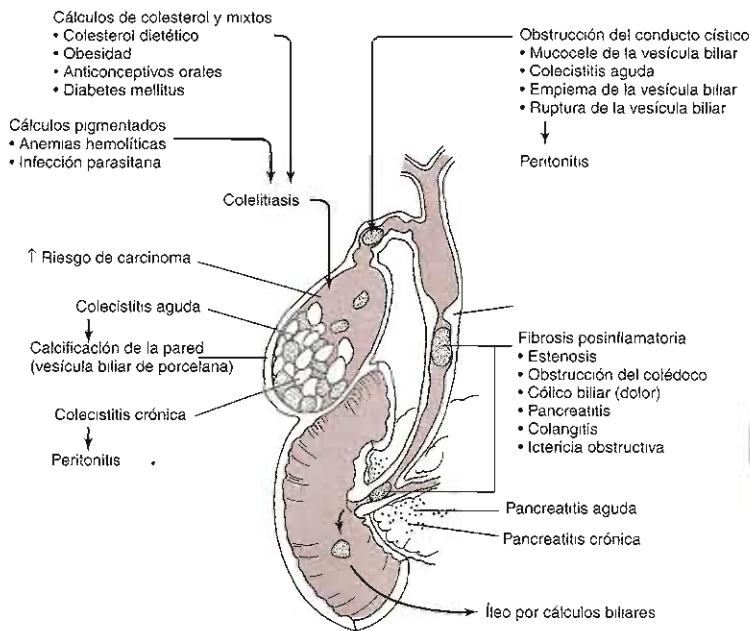


Figura 13-21. Efectos clínicos y patológicos de coleditiásis. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 2da ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Publicada en español por Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V., México.)



manera más notable en el colon, en parte como consecuencia directa o indirecta de la función motora alterada. El síndrome de colon irritable no es una enfermedad *per se*, pero sí un trastorno funcional que se manifiesta por dolor abdominal con diarrea o estreñimiento en ausencia de enfermedad orgánica o cambios estructurales visibles del intestino.

## DIARREA

### Presentación clínica

La diarrea se define como movimientos intestinales excesivos en volumen, frecuencia o liquidez. Cualquier proceso que aumente la frecuencia de la defecación o el volumen de las heces la hace más suelta, porque la absorción del agua dependiente de tiempo es causante de la consistencia normal suave pero formada de las heces. En el capítulo 4 se comentan las diarreas infecciosas. Este capítulo se enfoca sobre los aspectos comunes de la diarrea y otras causas.

Las valoraciones subjetivas del paciente de los movimientos intestinales están ilustradas por sus hábitos intestinales iniciales. Un individuo con estreñimiento crónico, con movimientos intestinales una vez cada tres días más o menos, puede referirse a tres heces suaves en un día como diarrea. En contraste, un individuo con una dieta elevada en fibra puede tener normalmente movimientos intestinales dos y aun tres veces en un día.

La diarrea puede ser aguda (con menos de dos semanas de duración) o crónica (más de cuatro semanas). La diarrea aguda es debida por lo general a una causa infecciosa. Las causas no infecciosas más comunes son efectos colaterales medicamentosos.

La diarrea se puede clasificar como secretora, osmótica o de malabsorción, según las bases fisiológicas para la homeostasia fluida alterada del intestino. La diarrea osmótica se debe a los nutrientes mal absorbidos o a los electrolitos pobremente absorbidos que retienen agua en la luz. La diarrea secretora se origina cuando los secretagogos mantienen proporciones elevadas del transporte líquido fuera de las células epiteliales hacia la luz del tracto GI. La diarrea por malabsorción sucede cuando la capacidad para digerir o absorber un nutriente particular es defectuosa y se puede deber a una mezcla trastornada (motilidad alterada), insuficiencia pancreática (digestión alterada), o daño a los enterocitos o sus transportadores de superficie (absorción alterada). Estas distinciones fisiológicas son útiles en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos diarreicos. En la capacidad de transporte, el intestino delgado excede con mucho al colon (debido a la enorme área de superficie del borde en cepillo). De este modo, las causas infecciosas, tóxicas u otras de secreción aumentada en el intestino delgado pueden abatir los mecanismos de absorción del colon, ocasionando diarrea.

### Etiología

El flujo en el tracto GI es una condición estable que involucra la secreción masiva de líquidos y su absorción

dentro de la luz GI. Cada proceso está controlado por factores extrínsecos e intrínsecos. Las aberraciones sutiles en la participación o en el volumen total en cualquiera de los varios niveles pueden originar diarrea con o sin malabsorción de nutrientes. De este modo, una carga osmótica excesiva, el aumento de la secreción o la disminución de la resorción de líquido pueden causar diarrea (cuadro 13-7).

Una carga osmótica excesiva en el tracto GI puede ocurrir en tres formas diferentes: por ingestión oral directa excesiva de osmoles, por ingestión de un sustrato que puede ser convertido en osmoles excesivos (p. ej., cuando una acción bacteriana sobre el carbohidrato lactulosa no digerible genera una carga osmótica en el colon que causa diarrea), y como una manifestación de enfermedad genética, como una deficiencia enzimática en el marco de determinada dieta (p. ej., consumo de leche por un individuo con deficiencia de lactasa).

La secreción aumenta por secretagogos de sangre contaminada o intraluminales. Éstos incluyen productos

**Cuadro 13-7. Mecanismos y causas específicas de la diarrea importantes<sup>1</sup>**

Mecanismos de la diarrea	Causas específicas
Osmótica	Deficiencias de disacaridasa (p. ej., deficiencia de lactasa) Malabsorción de fructosa o galactosa-glucosa Ingestión de sorbitol, manitol Tratamiento con lactulosa Algunas sales (p. ej., sulfato de magnesio) Algunos antiácidos (p. ej., Melox) Malabsorción generalizada
Secretora	Enterotoxinas Productos tumorales (p. ej., VIP, serotonina) Laxantes Ácidos biliares Ácidos grasos Defectos congénitos
Malabsorción	Deficiencia de enzima pancreática Inactivación de la enzima pancreática (p. ej., por exceso de ácido) Solubilidad defectuosa de la grasa (interrupción de la circulación enterohepática o formación defectuosa de la bilis) Ingestión de sustancias que se fijan a los nutrientes Crecimiento bacteriano excesivo Pérdida de enterocitos (p. ej., radiación, infección, isquemia) Obstrucción linfática (p. ej., linfoma, tuberculosis)
Trastorno de la motilidad	Diabetes mellitus Posquirúrgica
Exudado inflamatorio	Enfermedad intestinal inflamatoria Infección (p. ej., shigelosis)

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: *Diarrhea*. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (edit.). Saunders, 1989.

endocrinos endógenos (p. ej., sobreproducción de VIP por un tumor), exotoxinas debidas a la ingestión directa (p. ej., intoxicación aguda por alimento) o infección (p. ej., cólera) o sustancias de la luz GI (p. ej., ácidos biliares) que estimulan la secreción.

La absorción de líquido, electrolitos y nutrientes puede estar disminuida por muchos factores, incluyendo los efectos tóxicos del alcohol y el daño a la mucosa por agentes infecciosos y por citocinas, así como agentes procinéticos. Las citocinas son liberadas por células inmunitarias y otras (p. ej., en respuesta a una infección). Los agentes procinéticos aceleran la motilidad GI y disminuyen de este modo el tiempo disponible para la absorción de cualquier nutriente, líquido o carga electrolítica. Por último, los trastornos inflamatorios y otros que se originan por pérdida de moco, sangre o proteínas del tracto GI se pueden manifestar como diarrea. Los síntomas y signos que sugieren causas específicas de diarrea se listan en el cuadro 13-8.

### Patología y patogénesis

El reconocimiento de los subtipos fisiopatológicos de las diarreas secretoras, de mala absorción (cuadros 13-9 y 13-10) y osmóticas proporcionan los medios para abordar el diagnóstico y tratamiento de los trastornos diarrei-

cos. Por ejemplo, la diarrea no sanguinolenta que persiste en ausencia de ingestión oral debe ser ocasionada por un mecanismo secretor, mientras que la diarrea que disminuye en tanto se reduce la ingestión oral (p. ej., en un paciente que recibe hidratación intravenosa), sugiere una causa osmótica o de malabsorción. Asimismo, la presencia de leucocitos en heces sugiere un origen infeccioso o inflamatorio de la diarrea, aunque su ausencia no descarta tales causas.

De las muchas causas de diarrea (cuadro 13-11), los agentes infecciosos están entre los más importantes porque causan enfermedades agudas que algunas veces ponen en peligro la vida, cuya patogénesis es relativamente bien entendida y porque, por lo general, son tratables. Los síntomas de diarrea causada por agentes infecciosos se deben, ya sea a toxinas que alteran la secreción y absorción del intestino delgado, o a invasión directa de la mucosa. Las bacterias productoras de toxina no invasivas por lo general son patógenas del intestino delgado, en tanto que los microorganismos invasivos se localizan de manera típica en el colon. Las diarreas causadas por agentes infecciosos se comentan en el capítulo 4.

La evidencia sugiere que las causas infecciosas de diarrea interactúan de manera más íntima de lo que se había considerado con los mecanismos normales del con-

Cuadro 13-8. Indicios de otros síntomas y signos para el diagnóstico de diarrea<sup>1</sup>

Síntomas o signos asociados con diarrea	Diagnósticos a considerar
Artritis	colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, enteritis ocasionada por <i>Yersinia enterocolitica</i> , proctitis gonocócica
Enfermedad hepática	colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, cáncer de colon con metástasis a hígado
Febre	colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, amebiasis, linfoma, tuberculosis, enfermedad de Whipple, otras infecciones entéricas
Pérdida de peso importante	Malabsorción, enfermedad intestinal inflamatoria, cáncer de colon, tirotoxicosis
Eosinofilia	Gastroenteritis eosinofílica, enfermedad parasítica (especialmente <i>Strongyloides</i> )
Linfadenopatía	Linfoma, enfermedad de Whipple, SIDA
Neuropatía	Diarrea diabética, amiloidosis
Hipotensión postural	Sangrado GI, diarrea diabética, enfermedad de Addison, hipotensión ortostática idiopática
Fiebre	Síndrome de neoplasia carcinoide, síndrome de cólera pancreático
Entema	Mastocitosis sistémica, síndrome de glucagonoma
Proteinuria	Amiloidosis
Enfermedad vascular del colágeno	Vasculitis mesentérica
Úlceras pépticas	Síndrome de Zollinger-Ellison
Enfermedad pulmonar crónica	Fibrosis quística
Arteriosclerosis sistémica	Lesión isquémica del intestino
Infecciones frecuentes	Deficiencia de inmunoglobulina
Hiperpigmentación	Enfermedad de Whipple, enfermedad celíaca, enfermedad de Addison
Buena respuesta a los corticosteroides	Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad de Whipple, enfermedad de Addison, gastroenteritis eosinofílica, enfermedad celíaca
Buena respuesta a los antibióticos	Síndrome del asa ciega, esprue tropical, enfermedad de Whipple

Reproducido y modificado con autorización de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrea. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

Cuadro 13-9. Características histológicas de las enfermedades del intestino delgado que causan malabsorción

Enfermedad	Características patológicas	Patrón de distribución
Esprue celiaco (no tropical)	Aplanamiento de las vellosidades, hiperplasia de criptas, aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia	Difuso en el yeyuno proximal
Esprue tropical	Acortamiento de las vellosidades, aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia	Difuso en el yeyuno proximal
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificados con o sin células gigantes	Lesiones irregulares que afectan especialmente el íleon terminal
Esprue colagenoso	Depósitos de colágeno subepitelial	Difuso
Linfoma primario	Linfocitos o histiocitos malignos en la lámina propia, aplanamiento variable de las vellosidades	Irregular
Enfermedad de Whipple	Lámina propia cargada con macrófagos espumosos en tinción PAS, bacilos en los macrófagos	Difuso
Amiloidosis	Sedimento amiloide en los vasos sanguíneos, capas musculares	Difuso en la mucosa muscular, conservación de la mucosa
Abetalipoproteinemia	Carga de lípidos, células epiteliales vacuoladas, vellosidades normales	Difuso
Enteritis por radiación	Aplanamiento de las vellosidades, inflamación de la mucosa, fibrosis, ulceración	Irregular
Linfangiectasia	Nódulos linfáticos dilatados en la lámina propia	Irregular
Gastroenteritis eosinofílica	Infiltrado eosinofílico en la pared intestinal	Irregular
Hipogammaglobulinemia	Aplanamiento de las vellosidades, presencia frecuente de trofozoítos de giardia, pocas células plasmáticas	Irregular
Giardiasis	Puede haber presencia de trofozoítos, aplanamiento variable de las vellosidades	Irregular
Infecciones oportunistas	Se pueden observar los microorganismos ( <i>Isospora belli</i> , criptosporidia, <i>Microsporidia</i> ), macrófagos en tinción de PAS (complejo <i>Mycobacterium avium</i> )	Irregular

tol secretor. De ese modo, además de su efecto directo sobre la proteína G que controla la secreción del ion Cl<sup>-</sup> en las criptas del epitelio del intestino delgado, el cólera activa el sistema nervioso entérico para causar secreción de líquidos y electrolitos en el colon.

### Manifestaciones clínicas

La deshidratación, desnutrición, pérdida de peso y los síndromes específicos de deficiencia de vitaminas (p. ej., glositis, queilosis o estomatitis) son signos comunes en la diarrea dependiendo de su causa, severidad y cronicidad (cuadros 13-8 y 13-10). En algunas circunstancias (p. ej., en niños pequeños), la gastroenteritis viral se asocia con un elevado índice de mortalidad por deshidratación cuando las medidas de apoyo (es decir, rehidratación oral o intravenosa) no se proporcionan de manera rápida. Algunos pacientes con diarrea por infecciones parasitarias permanecen relativamente asintomáticos, en tanto que otros pueden desarrollar síntomas y complicaciones más severos, incluyendo perforación intestinal.



### AUTOEVALUACIÓN

61. ¿Por medio de cuáles mecanismos causan diarrea los agentes infecciosos?

62. Nombrar tres formas en las que puede ocurrir una carga osmótica excesiva en el tracto GI.

## ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

### Presentación clínica

La enfermedad intestinal inflamatoria no infecciosa se distingue de las entidades infecciosas por exclusión: episodios recurrentes de diarrea mucopurulenta sanguinolenta (p. ej., con moco y leucocitos), caracterizada por falta de cultivos positivos para microorganismos infecciosos y fracaso para responder a los antibióticos solos. Debido a que la enfermedad intestinal inflamatoria se caracteriza por exacerbaciones y remisiones, las respuestas favorables al tratamiento son difíciles de distinguir de las remisiones espontáneas que ocurren como parte de la historia natural de la enfermedad.

### Etiología

La causa de enfermedad intestinal inflamatoria no infecciosa se desconoce a pesar del progreso en el entendimiento de su patogénesis.

Existen dos formas de enfermedad intestinal inflamatoria crónica: la enfermedad de Crohn, transmural y granulomatosa en carácter, que ocurre en cualquier parte a lo largo del tracto GI, y la colitis ulcerosa, que es

Cuadro 13-10. Síntomas y signos de malabsorción<sup>1</sup>

Características clínicas	Fisiopatología	Datos de laboratorio
Diarrea	Aumento de la secreción y disminución de la absorción de agua y electrolitos; ácidos grasos y sales biliares no absorbidos	Aumento de la excreción de grasas, disminución del caroteno sérico, "brecha osmótica" en los electrolitos de las heces
Pérdida de peso con hiperfagia	Disminución de la absorción de grasas, proteínas y carbohidratos	Aumento de la excreción de grasas
Heces voluminosas, malolientes	Disminución de la absorción de grasas	Aumento de la excreción de grasas
Debilidad muscular, edema	Disminución de la absorción de proteínas	Disminución de la albúmina sérica Aumento de la excreción de grasas
Flatulencia, borborigmos, distensión abdominal	Fermentación de carbohidratos por las bacterias intestinales	Disminución de la absorción de D-xilosa
Dolor abdominal	Estenosis del intestino delgado, infiltración del páncreas, isquemia intestinal	Aumento de la excreción de grasas
Parestesias, tetania	Disminución de la absorción de vitamina D y calcio	Hipocalcemia, hipomagnesemia
Dolor óseo	Disminución de la absorción de calcio	Hipocalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina
Calambres musculares, debilidad	Pérdida excesiva de potasio	Hipopotasemia, ECG anormal
Magulladuras fáciles, petequias, hematuria	Disminución de la absorción de vitamina K	Tiempo de protrombina prolongado, aumento de la excreción de grasas
Hiperqueratosis, ceguera nocturna	Disminución de la absorción de vitamina A	Disminución del caroteno sérico, aumento de la excreción de grasas
Palidez	Disminución de la absorción del folato de vitamina B <sub>12</sub> , o de hierro	Anemia macrocítica, anemia microcítica
Glositis, estomatitis, queilosis	Disminución de la absorción del folato de vitamina B <sub>12</sub> , o de hierro	Disminución del folato sérico de la vitamina B <sub>12</sub> , en eritrocitos o hierro sérico
Acrodermatitis	Deficiencia de cinc	Disminución del cinc sérico

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Wright TL, Heyworth MF: Maldigestion and malabsorption. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

perficial y limitada a la mucosa del colon. Se desconocen las causas de la enfermedad intestinal inflamatoria, a pesar del progreso en el entendimiento de su patogénesis.

### Patología y patogénesis

Se ha especulado que muchos factores contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Crohn, incluyendo microorganismos (bacterias y virus), factores dietéticos, factores genéticos, respuestas inmunitarias defectuosas y factores psicosociales. La asociación de la enfermedad de Crohn con otros trastornos hereditarios conocidos como la fibrosis quística y la espondilitis anquilosante es evidencia indirecta de un componente genético. El intestino normal es capaz de modular las respuestas inflamatorias fracasas a su constante bombardeo con antígenos dietéticos y microbianos en la luz. Esta modulación puede ser defectuosa en la enfermedad de Crohn, lo que ocasiona una inflamación incontrolada. Ha habido un interés considerable en la participación de las citocinas, como las interleucinas y el factor de necrosis tumoral, en la enfermedad de Crohn. Se han involucrado los perfiles de citocina de la categoría T<sub>H</sub>1 en la enfermedad de Crohn. Los ratones a los que les falta la interleucina 10 tienen un perfil de citocina T<sub>H</sub>1 y desarrollan inflamación del intestino parecida a la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos monoclonales para el factor alfa de necrosis tumoral reducen

la inflamación en estos animales y pacientes. Los factores similares pueden contribuir a la patogénesis de la colitis ulcerosa, incluyendo infecciones, alergias a componentes dietéticos, respuestas inmunitarias a bacterias, así como autoantígenos y factores psicosociales. En los ratones, la interrupción específica de los genes para el receptor de células T y la citocina IL-2 ocasionan enfermedad del tracto GI parecida a la colitis ulcerosa.

Las dos formas de enfermedad intestinal inflamatoria tienen diferencias características y, en muchos casos, superposición considerable en la manera de presentación (cuadro 13-12). La característica común a todas las formas de enfermedad intestinal inflamatoria es la ulceración de la mucosa y la inflamación del tracto GI, indistinguible, de hecho, del que puede ocurrir en forma aguda durante la diarrea infecciosa invasiva. Otros factores además de la presencia de los productos claves del gen, incluyendo agentes infecciosos, respuestas inmunitarias alteradas del huésped, daño intestinal mediado por inmunidad, factores psicológicos, dietéticos y ambientales pueden contribuir a una vía común final de la respuesta inmunitaria alterada.

### Manifestaciones clínicas

#### A. Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn ocurre de manera típica en el íleon distal o el colon, aunque cualquier región del trac-



Cuadro 13-11. Causas más probables de diarrea en siete categorías clínicas diferentes<sup>1</sup>

<p><b>1. Diarrea aguda (&lt; 2 a 3 semanas de duración)</b>  Infecciones virales, bacterianas, parasitarias y micóticas  Intoxicación con alimentos  Aditivos de medicamentos<sup>2</sup> y alimentos  Impactación fecal  Inflamación pélvica  Intoxicación por metales pesados (agudo o crónico)</p> <p><b>2. Diarrea del viajero</b>  Infecciones bacterianas  Mediada por enterotoxinas producidas por <i>E. coli</i>  Mediada principalmente por invasión de la mucosa e inflamación (p. ej., <i>E. coli</i>, <i>Shigella</i> invasivas)  Mediada por combinaciones de invasión y enterotoxinas (p. ej., <i>Salmonella</i>)  Infecciones virales y parasitarias</p> <p><b>3. Diarrea en varones homosexuales sin SIDA</b>  Amebiasis  Giardiasis  Shigelosis  <i>Campylobacter</i>  Sífilis rectal  Espiroquetosis rectal diferente a sífilis  Gonorrea rectal  Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> (linfogranuloma venéreo y serotipos D a K no LGV)  Herpes simple</p> <p><b>4. Diarrea en pacientes con SIDA</b>  <i>Cryptosporidium</i>  Amebiasis  Giardiasis  <i>Isospora belli</i>  Herpes simple, citomegalovirus  Complejo <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>  <i>Salmonella typhimurium</i>  Criptococos  <i>Candida</i>  Enteropatía por SIDA</p>	<p><b>5. Diarrea crónica y recurrente</b>  Síndrome de colon irritable  Enfermedad intestinal inflamatoria  Infecciones parasitarias y micóticas  Síndromes de malabsorción  Aditivos de medicamentos<sup>2</sup> y alimentos, sorbitol  Cáncer de colon  Diverticulitis  Impactación fecal  Intoxicación por metales pesados (agudo o crónico)  Diarrea relacionada con leche bronca</p> <p><b>6. Diarrea crónica de origen desconocido (en el desarrollo previo, fracaso para revelar el diagnóstico)</b>  Abuso desmedido de laxantes  Competencia defectuosa del esfínter anal que se enmascara como diarrea  Síndrome de colitis microscópica  Malabsorción no reconocida previamente  Síndrome de cólera pseudopancreática  Malabsorción idiopática de líquidos  Diarrea inducida por hipermotilidad  Tumor neuroendocrino</p> <p><b>7. Incontinencia</b>  Causas de disfunción del esfínter  Cirugía anal por fisuras, fístulas o hemorroides  Episiotomía o rasgado durante el parto  Enfermedad de Crohn anal  Neuropatía diabética  Causas de diarrea: las mismas que en los números 5 y 6</p>
--	--

<sup>1</sup> Reproducido y modificado con autorización de Fine KD, Krejs GJ, Fordtran JS: Diarrea. En: *Gastrointestinal Disease*, 4th. ed. Sleisenger MH, Fordtran JS (editores). Saunders, 1989.

<sup>2</sup> Digital, propranolol, quinidina, diuréticos, colchicina, antibióticos, lactulosa, antiácidos, laxantes, agentes quimioterapéuticos, ácidos biliares, meclomen y muchos otros. (Véanse compendios de medicamentos para los efectos adversos de los fármacos que ha estado tomando el paciente.)

to GI desde la boca hasta el ano puede estar involucrada, por lo general, de modo discontinuo. Se caracteriza por ulceración e inflamación que abarca todo el grosor de la pared intestinal, con recurrencia de enfermedad en regiones del intestino no complicadas con anterioridad, y puede aún abarcar el mesenterio adyacente y los ganglios linfáticos. La combinación de ulceración mucosa profunda y el engrosamiento de la submucosa dan a la mucosa involucrada una "apariencia en guijarros".

La perforación, formación de fístula, formación de absceso y obstrucción del intestino delgado son complicaciones frecuentes de la enfermedad de Crohn, aunque

ocurre un curso indolente en la mayoría de los pacientes. La implicación del grosor total de la pared del intestino puede predisponer a estas complicaciones. El sangrado franco de las ulceraciones de la mucosa puede ser indolente o masivo, como puede ser la enteropatía por pérdida de proteínas. Otra complicación importante es el posible aumento en la incidencia de cáncer intestinal.

Los pacientes con enfermedad de Crohn a menudo manifiestan síntomas fuera del tracto GI, incluyendo artritis migratoria. También se observan trastornos inflamatorios de la piel, ojo y mucosas, en particular las úlceras aftosas de la mucosa bucal. Se observan trastornos

Cuadro 13-12. Similitudes y diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn<sup>1</sup>

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
<b>Características clínicas</b>		
Hemorragia rectal	> 90%	< 50%
Diarrea	10 a 30%	> 70%
Masa abdominal	< 1%	30%
Abscesos perianales, senos y fístulas	2%	30%
Perforación del intestino (lbre)	2 a 3%	< 1%
Megacolon tóxico	5 a 10%	< 5%
Cáncer de colon	Aumento definitivo (5%)	Posible aumento
Pioderma gangrenoso	< 5%	1%
Eritema nodoso	5%	15%
Cálculos renales	< 5% (cálculos de ácido úrico)	10% (cálculos de oxalato)
Estomatitis	10%	10%
Ulceración aftosa	4%	4%
Uveítis	45%	5 a 10%
Espondilitis	< 5%	15 a 20%
Artritis periférica	10%	20%
Tromboembolia con aumento de plaquetas y de la actividad coagulante	Ocurre	Ocurre
<b>Hallazos radiológicos, endoscópicos y patológicos</b>		
Afección rectal	Casi 100%	< 50%
Úlceras	Superficial, irregular múltiple	Úlceras solitarias en el recto Úlceras en botón de cuello
Abscesos en la cripta, pseudopólipos, disminución de las células calciformes	> 70%	< 40%
Agregados linfoides y granulomas no caseificados	< 10%	60 a 70%
Extensión de la enfermedad	Mucoso y continuo	Transmural y discontinuada con "lesiones que se omiten"
Implicación del íleo	No específico con inflamación leve y dilatación (repercusión de ileitis)	Úlceras, fisuras y estenosis
Grasa hepática	39 a 40%	30 a 40%
Pericolangitis	30%	20%
Colangitis esclerosante	30%	20 a 30%
Cirrosis	Rara	< 1%
Cálculos biliares	Rara	10 a 15%
<b>Tratamiento</b>		
General	De soporte y sintomático	De soporte y sintomático
Definitivo (medicamentos)	Sulfasalazina, mesalamina u olsalazina y corticosteroides	Sulfasalazina, corticosteroides, mercaptopurina

<sup>1</sup>Modificado y reproducido con autorización de Gopalswamy N: Inflammatory bowel disease. En: *Clinical Medicine: Selected Problems with Pathophysiological Correlations*. Barnes HV et al (editores). Year Book, 1988.

renales, en especial nefrolitiasis, en 33% de los pacientes con enfermedad de Crohn, relacionados probablemente con aumento de la absorción de oxalato asociado con esteatorrea. La amiloidosis es una complicación seria de la enfermedad de Crohn, así como la enfermedad tromboembólica. Ambas complicaciones tal vez son reflejos del carácter sistémico del proceso inflamatorio. Los pacientes a menudo están desnutridos y muestran evidencia de estados de deficiencia.

### B. Colitis ulcerosa

En contraste con la enfermedad de Crohn, la inflamación en la colitis ulcerosa está restringida a la mucosa del colon y recto. Alguna vez se creyó que la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn eran entidades distintas. Esto se basaba en la observación de lesiones necróticas características de las criptas colónicas de Lieberkühn, llamadas abscesos cripticos en pacientes con colitis ulcerosa. Sin embargo, ahora se reconoce que en 10% de los pacientes están presentes las regiones características tanto de la enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa. Estas enfermedades son similares en presentación (p. ej., diarrea sanguinolenta y malabsorción) y en por lo menos algunas complicaciones (p. ej., enteropatía por pérdida de proteínas y desnutrición), reflejando la complicación generalizada de la mucosa en ambas entidades. Sin embargo, debido a que la colitis ulcerosa por lo general está limitada a la mucosa, la obstrucción, perforación y formación de fístula no son complicaciones típicas. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad leve, y, con la enfermedad de Crohn, algunos tendrán sólo 1 o 2 episodios durante toda su vida. Por razones desconocidas, el riesgo de carcinoma parece aún más elevado en la colitis ulcerosa que en la enfermedad de Crohn. El megacolon tóxico es una complicación de la colitis ulcerosa que lleva un riesgo elevado de perforación. Se desconoce su causa.

Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn pueden entrar en remisión después del tratamiento con antiinflamatorios como sulfasalazina y glucocorticoides. La historia natural de ambas enfermedades es de periodos de remisión interrumpidos por enfermedad activa; el tratamiento médico durante las exacerbaciones está dirigido hacia las medidas de sostén e intentos para reducir la remisión. Ya que estas enfermedades pueden recurrir después de una resección de las regiones implicadas del tracto GI, el manejo operativo se limita por lo general al alivio de la obstrucción intestinal que pone en peligro la vida o al sangrado. Debido al índice de respuesta variable y al alto riesgo de efectos colaterales, el tratamiento con inmunosupresores como la mercaptopurina y la azatioprina se limitan a casos que han fracasado en la respuesta a la sulfasalazina y a los glucocorticoides.



### AUTOEVALUACIÓN

63. ¿Cómo se distingue la enfermedad intestinal inflamatoria de la diarrea infecciosa?

64. ¿Cuáles son las diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn?
65. ¿Cuáles son las complicaciones de la enfermedad intestinal inflamatoria?

## ENFERMEDAD DIVERTICULAR

### Presentación clínica

Casi 80% de los pacientes con enfermedad diverticular es asintomático, excepto por el estreñimiento crónico. De aquellos que desarrollan otros síntomas, la presentación más común es un dolor abdominal inferior, tenaz e impredecible. Las características adicionales de la presentación dependen de cuál de las dos complicaciones importantes de la enfermedad diverticular desarrolla el paciente.

### Etiología

La enfermedad diverticular (diverticulosis) se debe a una deformidad adquirida del colon en donde la mucosa y submucosa se hernian a través de la capa muscular subyacente (figura 13-22). Ésta es una enfermedad de la vida moderna acomodada. Una rareza a final del siglo XX, aflige en la actualidad a 10% de la población en EUA. Su incidencia aumenta con la edad, iniciando desde alrededor de los 40 años. Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de alimentos altamente refinados y con menos fibra, con el invariable aumento de prevalencia de estreñimiento crónico, es el causante del aumento en la prevalencia de la enfermedad diverticular.

### Patología y patogénesis

#### A. Diverticulosis

La mayor parte de los divertículos ocurren en el colon sigmoideo está involucrado en 95% de los casos. Se considera que los factores, tanto estructurales como funcionales, contribuyen al desarrollo de diverticulosis. Se piensa que las anomalías en el tejido conjuntivo de la pared del colon son la base estructural de la disminución de la resistencia a la herniación de la mucosa y de la submucosa (figura 13-22). De este modo, los pacientes con enfermedades genéticas que comprenden al tejido conjuntivo, como los síndromes de Ehlers-Danlos y de Marfan, se caracterizan por la apariencia de enfermedad diverticular a una edad mucho más temprana. Se considera que la anomalía funcional está relacionada con el estreñimiento crónico y el desarrollo de un gradiente de presión transmural desde el lumen colónico hasta el espacio peritoneal, debido a la contracción muscular vigorosa de la pared colónica. Esta anomalía funcional se debe probablemente al cambio en los hábitos dietéticos; la disminución de fibra dietética hace que sea más difícil la propulsión hacia delante de las heces a presiones transmurales normales. También se estima que el aumento en la contracción muscular, que contribuye

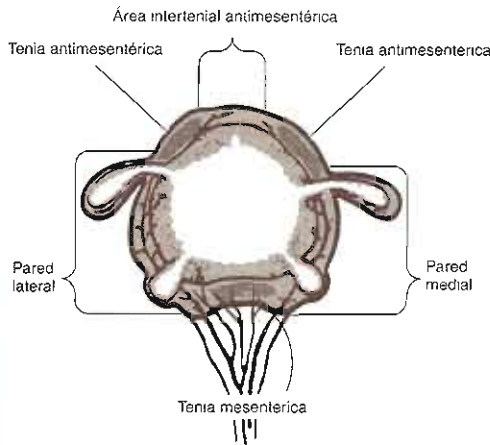
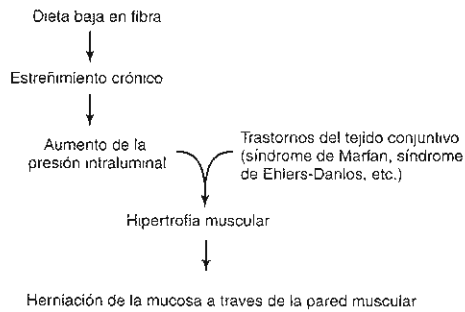


Figura 13-22. Parte superior: fisiopatología de la enfermedad diverticular. Parte inferior: dibujo de un corte transversal del colon, que muestra los puntos principales de la formación de divertículos entre la tenia mesentérica y la antimesentérica. (Reproducida con autorización de Goligher JC: *Surgery of the Anus, Rectum and Colon*, 4th ed. Baillière Tindall, 1980)

desarrollo de enfermedad diverticular, sea la causa del dolor abdominal que es el síntoma principal de la enfermedad diverticular no complicada. El dolor puede durar de horas a días, con súbito alivio al paso de la flatulencia o de las heces. El estreñimiento o la diarrea y flatulencia son hallazgos comunes durante tales episodios, que conducen a la sugerencia de que hay una relación entre el síndrome de intestino irritable y el desarrollo de diverticulosis. Está contraindicado el tratamiento del dolor de la enfermedad diverticular con opioides porque originan directamente presión intraluminal y, por tanto, pueden incrementar el riesgo de perforación.

### B. Sangrado diverticular

Las ramas de las arterias intramurales colónicas están asociadas de manera muy cercana con el saco diverticular, conduciendo en forma presumible a ruptura ocasional y sangrado. Ésta es la causa más común de sangrado GI inferior masivo en los ancianos. El sangrado diverticular es típicamente indoloro y no se considera que esté asociado con un foco de inflamación.

### C. Diverticulitis

Esta complicación frecuente de la diverticulosis se desarrolla cuando un área localizada de inflamación ocurre en la pared de un divertículo en respuesta a irritación por materia fecal. El paciente desarrolla síntomas de dolor abdominal y fiebre con riesgo de evolución a absceso con o sin perforación. Las perforaciones por lo común son autocontenidas, pero el potencial para la formación subsecuente de fístula y obstrucción intestinal es elevado.

### Manifestaciones clínicas

Alrededor de 20% de todos los pacientes con enfermedad diverticular desarrolla 1 de las 2 principales complicaciones, sangrado diverticular o diverticulitis, que deben distinguirse del carcinoma, de la enfermedad intestinal inflamatoria y de la lesión isquémica que se originan de la aterosclerosis difusa.



### AUTOEVALUACIÓN

66. ¿En qué parte del tracto GI ocurre la mayor parte de los divertículos?
67. ¿Cuáles son los factores predisponentes que contribuyen al desarrollo de enfermedad diverticular?
68. ¿Cuáles son las complicaciones más importantes de la enfermedad diverticular?

### SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

El síndrome de colon irritable es la causa más común de referencia al gastroenterólogo. Se caracteriza por hábitos intestinales alterados con dolor abdominal en ausencia de cualquier proceso patológico orgánico detectable o motilidad específica, o bien, anomalías estructurales.

Un cambio en los hábitos intestinales, por lo común alternando entre diarrea y estreñimiento, es la característica principal del síndrome de colon irritable. El dolor abdominal que puede ser causado por espasmos intestinales, también es común a todos los pacientes con síndrome de colon irritable. El timpanismo o distensión abdominal percibidos son otra característica común. Puede originarse gas intraluminal por tragar aire, disminución en la absorción de gas y fermentación bacteriana, aunque se desconoce la causa en el síndrome de colon irritable. El estrés parece tener una influencia considerable sobre estos síntomas. Los síntomas del síndrome de colon irritable ocurren con frecuencia durante o después de un evento estresante, y éstos en la juventud pueden predisponer al desarrollo del síndrome de colon irritable.

Mucho del entendimiento de la fisiopatología del síndrome de colon irritable se deriva del estudio de la motilidad. En personas normales, las contracciones peristálticas de gran amplitud ocurren de 6 a 8 veces por día. En los pacientes que padecen estreñimiento con sín-

drome de colon irritable, la frecuencia de las contracciones peristálticas de gran amplitud está disminuida en comparación con los sujetos normales, lo que sugiere que el estreñimiento se puede deber a la disminución de la motilidad. También puede ocurrir hiperalgesia visceral en pacientes con síndrome de colon irritable. En éstos, la distensión del colon con un globo hasta un grado que no sea doloroso en personas normales, puede inducir dolor, indicativo de hiperalgesia visceral.

El síndrome de colon irritable es un trastorno complejo y su causa está mal entendida. Se han propuesto varias teorías para explicar el trastorno, incluyendo alteraciones en la sensibilidad de los sistemas nerviosos extrínsecos e intrínsecos del intestino, que puedan contribuir a las sensaciones exageradas de dolor y a controles anormales de la motilidad y secreción intestinales. Aunque no existe inflamación visible del intestino, hay reportes de aumento del flujo de entrada de las células inflamatorias (células cebadas) dentro del colon de los pacientes afectados, así como destrucción de las neuronas entéricas. Una teoría propuesta es que el síndrome de colon irritable se desarrolla debido a un ataque previo y resuelto de inflamación intestinal. En animales experimentales, la inducción de la inflamación intestinal induce hiperalgesia visceral y motilidad intestinal alterada, así como secreción que persiste muchos meses después de que la inflamación se resuelve. Un mecanismo similar puede ocurrir en un subgrupo de pacientes que desarrollan síndrome de colon irritable después de que una infección causa inflamación intestinal.



### AUTOEVALUACIÓN

69. Listar tres características del síndrome de colon irritable.
70. ¿Cuáles son los factores posibles en la patogénesis del síndrome de colon irritable?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase el capítulo 25 para las respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

#### CASO 43

Una mujer de 32 años se presenta con su médico de atención primaria quejándose de una sensación quemante persistente en el tórax y abdomen superior. Los síntomas empeoran en la noche cuando está acostada y después de los alimentos. Ha tratado de tomar cho-

colate caliente para ayudarse a dormir. Es fumadora y con frecuencia toma benzodiazepinas para el insomnio. Nota un sabor amargo en la boca todas las mañanas. El examen físico es normal.

#### Preguntas

- A. ¿Cuál es el mecanismo patógeno de su trastorno GI?
- B. ¿Cómo pueden impactar sus síntomas su estilo de vida?
- C. ¿Cuáles son algunas complicaciones de la enfermedad de reflujo esofágico crónico?

#### CASO 44

Un varón de 74 años con osteoartritis severa se presenta en el departamento de urgencias y reporta dos episodios de melena (heces negras) sin hematoquecia (sangre roja brillante en las heces) o hematemesis (vómito sanguinolento). Toma 600 mg de ibuprofeno, 3 veces al día para controlar su dolor de artritis. Niega el uso de alcohol. En la exploración física su presión arterial es de 150/70 mm Hg y su pulso en reposo es de 96/min. El epigastrio tiene sensibilidad mínima a la palpación. El examen rectal muestra heces negras alquitranadas en la bóveda, visiblemente positivo para sangre oculta. La endoscopia demuestra una úlcera gástrica de 3 cm. Se identifica *H. pylori* en las biopsias del sitio ulcerado.

#### Preguntas

- A. ¿Cuáles son algunos de los mecanismos propuestos para la enfermedad acidopéptica y en especial para la enfermedad por úlcera gástrica?
- B. ¿Cómo puede el uso de analgésicos de este paciente predisponerlo a enfermedad acidopéptica?
- C. ¿Qué participación tiene la infección por *H. pylori* en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa? ¿Cómo debe tomarse esto en cuenta al tratar a este paciente?

#### CASO 45

Un varón de 67 años con diabetes tipo 2 es atendido por su médico de atención primaria por náuseas frecuentes, timpanismo y diarrea intermitente durante las dos semanas anteriores. El vómito ocurre de manera típica aproximadamente 1 a 2 h después de comer. Informa que durante el año pasado ha tenido depresión en aumento después de la muerte de su esposa y ha sido menos constante en su régimen hipoglucémico oral y su insulina vespertina. También reporta un empeoramiento de seis meses de dolor neuropático en sus pies. Su glucosa en sangre en la tira reactiva en ayunas es de 253 mg/dL.

## Preguntas

- A. ¿Cómo puede la diabetes contribuir al desarrollo de la gastroparesia? ¿Es su control deficiente causa o consecuencia de la gastroparesia?
- B. ¿Cómo puede el vaciamiento gástrico retrasado causar diarrea?

## CASO 46

En un crucero en un barco por el Caribe, varios pasajeros desarrollan inicio agudo de diarrea no sanguinolenta aproximadamente 24 h después de su excursión a tierra a un pequeño poblado mexicano donde probaron la cocina local. No tienen fiebre, náuseas o vómito, pero informan de 8 a 10 heces sueltas acuosas por día, a pesar de la anorexia significativa. No aparecen leucocitos fecales en las muestras de heces de los pasajeros afectados. Se identifica infección por *E. coli* enterotoxigena durante una investigación del brote. Los síntomas son autolimitados en la mayoría de los pasajeros afectados, que mejoran después de 48 h.

## Preguntas

- A. ¿Cuál mecanismo de diarrea puede atribuirse a esta infección?
- B. ¿Qué datos clínicos ayudan a distinguir el tipo de diarrea?
- C. ¿Cómo deben ser tratados los pasajeros?

## CASO 47

Un varón de 42 años con enfermedad de Crohn de larga duración se presenta en el departamento de urgencias con antecedentes de un día de distensión abdominal en aumento, dolor y estreñimiento tenaz. Tiene náuseas y vomitó material bilioso. No tiene antecedentes de cirugía abdominal y tuvo dos exacerbaciones de la enfermedad este año. Está febril con temperatura de 38.5 °C. La exploración física muestra múltiples úlceras aftosas orales, ruidos intestinales hiperactivos y un abdomen visiblemente distendido, dolor difuso a la palpación, sin una masa apreciable. Las radiografías abdominales revelan múltiples niveles

de líquido y aire en el intestino delgado con mínimo gas colónico, compatible con obstrucción del intestino delgado.

## Preguntas

- A. Describir la importancia de las úlceras aftosas orales en la distribución de la enfermedad de Crohn.
- B. ¿Qué factores considera que están implicados en la patogénesis de la enfermedad de Crohn? ¿Cuál es la evidencia que apoya la participación de las citocinas en la patogénesis de la enfermedad de Crohn?
- C. ¿Cuáles son las complicaciones GI de la enfermedad de Crohn?
- D. Describir algunas de las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn.

## CASO 48

Una mujer de 76 años con estreñimiento crónico informa de antecedentes desde hace cuatro días de cuadrante inferior izquierdo "adolorido", dolor abdominal graduado 7/10, que se acompaña de fiebre de bajo grado y náuseas. Una colonoscopia que se le realizó hace dos años reveló enfermedad diverticular sigmoidea. En la exploración física tiene temperatura de 38.6 °C. Su abdomen tiene una masa sensible a la palpación de 3 x 2 cm en el cuadrante inferior izquierdo. Los ruidos intestinales son normales. Sus heces son positivas para sangre oculta. Una serie abdominal muestra un patrón de gas intestinal compatible con íleo, sin evidencia de aire en el peritoneo. Una revisión del abdomen y pelvis con TC con contraste muestra filamentos de grasa pericolónica sin evidencia de absceso. Se inician antibióticos y líquidos intravenosos con una mejoría importante en sus síntomas.

## Preguntas

- A. Describir la patogénesis de la enfermedad diverticular.
- B. ¿Por qué se deben evitar los opioides en el tratamiento de su dolor abdominal?
- C. ¿Cuáles son las complicaciones de la enfermedad diverticular?

## REFERENCIAS

### Generales

Berthoud HR *et al.*: Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(suppl 1):28.

Dockray GJ *et al.*: The gastrins: Their production and biological activities. *Annu Rev Physiol* 2001;63:119.

Furness JB *et al.*: Intrinsic primary afferent neurons and nerve circuits within the intestine. *Prog Neurobiol* 2004;72:143.

- Kunze WA, Furness JB: The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117.
- Mawe GM *et al.*: Changes in enteric neural circuitry and smooth muscle in the inflamed and infected gut. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(suppl 1):133.
- Raybould HE *et al.*: Sensory mechanisms: Transmitters, modulators and reflexes. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(suppl 1) 60.
- Sachs G *et al.*: The gastric biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Physiol* 2003;65:349.
- Sanders KM *et al.*: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: From bench to bedside IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:G747.
- Ward SM, Sanders KM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: From bench to bedside. I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281: G602.
- Ward SM *et al.*: Role of interstitial cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(suppl 1):112.
- Yao X, Forte JG: Cell biology of acid secretion by the parietal cell. *Annu Rev Physiol* 2003;65:103.
- Buttar NS, Falk GW: Pathogenesis of gastroesophageal reflux and Barrett esophagus. *Mayo Clin Proc* 2001;76:226.
- Richter JE: Oesophageal motility disorders. *Lancet* 2001;358: 823.
- Waring JP: Nonerosive reflux disease. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:33.

### Enfermedad acidopéptica

- Arlt GD, Leyh M: Incidence and pathophysiology of peptic ulcer bleeding. *Langenbecks Arch Surg* 2001;386:75.
- Bytzer P, Talley NJ: Dyspepsia. *Ann Intern Med* 2001;134(9, Pt 2):815.
- Calam J, Baron JH: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ* 2001;323:980.
- Levenstein S: Peptic ulcer at the end of the 20th century. Biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol* 1999;13:753.
- Schnitzer TJ: Cyclooxygenase 2-specific inhibitors: Are they safe? *Am J Med* 2001;110(1A):46S.

### Gastroparesia e íleo

- Koch KL: Diabetic gastropathy: Gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: A review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *IDg Di Sci* 1999;44:1061.
- Luckey A *et al.*: Mechanisms and treatment of postoperative ileus. *Arch Surg* 2003;138:206.
- Rayner CK *et al.*: Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001;24:371.
- Shen B, Soffer EE: A review of diabetic gastropathy. *Compr Therst* 2001;27:56.

### Cálculos biliares

- Donovan JM: Physical and metabolic factors in gallstone pathogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:75.
- Muhlolland MW: Progress in understanding acalculous gallbladder disease. *Gastroenterology* 2001;120:570.

### Diarrea

- Barrett KE, Keely SJ: Chlorid secretion by the intestinal epithelium: Molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol* 2000;62:535.
- Hartmann JT, Kokemeyer C: Diarrhea and constipation. *Antibiot Chemother* 2000;50:184.
- Holt PR: Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:427.

### Enfermedad intestinal inflamatoria

- Andus T, Gross V: Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease—Environmental factors. *Hepatogastroenterology* 2000;47:29.
- Chutkan RK: Inflammatory bowel disease. *Prim Care* 2001; 28:539.
- Jobin C, Sartor RB: NF-kappaB signaling proteins as therapeutic targets for inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:206.

### Enfermedad gastrointestinal

- Bujanda L: The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3374.
- Dunne C: Adaptation of bacteria to the intestinal niche. Probiotics and gut disorder. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7: 136.
- Horwitz BJ, Fisher RS: The irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2001;344:1846.
- Kasper DL *et al.*: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. McGraw-Hill, 2004.
- Krause W, DuBois RN: Eicosanoids and the large intestine. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2000;61:145.
- McColl KE *et al.*: *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:687.
- Montecuco C, Rappuoli R: Living dangerously: How *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:457.
- Nakazato M: Guanylin family: New intestinal peptides regulating electrolyte and water homeostasis. *J Gastroenterol* 2001, 36:219.
- Peters HP *et al.*: Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut* 2001; 48:435.
- Rayner CK *et al.*: Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care* 2001;24:371.
- Smith RP: Lower gastrointestinal disease in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:351.
- Tsukimi Y, Okabe S: Recent advances in GI pathophysiology: Role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. *Biol Pharm Bull* 2001;24:1.

### Acalasia y reflujo esofágico

- Bennett J: ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: Atypical chest pain and motility disorders. *BMJ* 2001;323:791.

- Kubes P, McCafferty DM: Nitric oxide and intestinal inflammation. *Am J Med* 2000;109:150.
- Miller M, Windsor A: Ulcerative colitis. *Hosp. Med* 2000;61:698.
- Okabe N: The patogénesis of Crohn's disease. *Digestion* 2001;63(suppl 1):52.
- Papadakis KA, Targan SR: Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu Rev Med* 2000;51:289.
- Schreiber S: Inflammatory bowel disease: Immunologic concepts. *Hepatogastroenterology* 2000;47:15.
- Shanahan F: Probiotics and inflammatory bowel disease: Is there a scientific rationale? *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:107.
- Podolsky DK: The future of IBD treatment. *J Gastroenterol* 2003;38(suppl 15):63.
- Podolsky DK: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417.

## Enfermedad diverticular

- Stollman NH, Raskin JB: Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:241.
- Young-Fadok TM *et al.*: Colonic diverticular disease. *Curr Probl Surg* 2000;37:457.

## Síndrome de colon irritable

- Mayer EA: Inflammation in irritable bowel syndrome. Curiosity or culprit. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(suppl 3):S751.
- Mayer EA, Collins SM: Evolving pathophysiologic models of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2002;122:2032.

Los episodios y procesos patológicos diferentes pueden afectar al hígado (ondas 14-15), así como la general se relaciona con un paciente con sintomatología limitada, la cual puede volverse más allá del análisis de algunos parámetros cruciales. La enfermedad hepática puede presentarse aguda o crónica. A veces aguda, pero a veces irreversible o irreversible. La mayor parte de los casos de enfermedad hepática aguda se debe a hepatitis viral, pero también hay casos que pueden ser de origen médico. Con frecuencia los síntomas consisten de fiebre, pérdida del apetito y náuseas, así como a veces ictericia (p.ej., ictericia), y no se debe confundir alteraciones bioquímicas similares referidas al estado que podría identificarse en los estudios serológicos. El paciente al recuperar su conciencia muchas veces. En otros casos de lesión hepática aguda, los síntomas y los signos son los mismos típicos para prevenir reacción médica. Es posible que se altere el intervalo temporal de las funciones hepáticas, o sólo una función, como en el caso de la lesión hepática debida a ciertos tumores que producen descenso agudo de la participación hepática en la formación de la baba (colestasis). En ocasiones, las causas pueden ser otro tipo de lesión hepática aguda se presentan de manera abrupta y originan nuevos niveles de las relaciones hepáticas. Esta síndrome de insuficiencia hepática fulminante conlleva una gran mortalidad, pero si el paciente sobrevive, la función hepática regresa a la normalidad y no queda evidencia residual y coloración hepática.

La lesión hepática puede continuar más allá del episodio inicial agudo, o puede volverse hepatitis crónica. En algunos casos de hepatitis crónica la función hepática permanece estable, o bien el proceso de la enfermedad finalmente se resuelve. En otros casos se presenta el deterioro progresivo e irreversible de la función hepática.

La cirrosis es la consecuencia final de la lesión hepática progresiva. Se puede presentar en un solo episodio de casos de hepatitis crónica que no se resuelve de manera espontánea, o después de episodios repetidos de lesión hepática aguda, como en el caso del alcoholismo crónico. En la cirrosis el hígado se endurece, reduce su tamaño y desarrolla nodulaciones, al tiempo que existe

una pérdida de la elasticidad y distorsión de la reserva de baba y la disminución en la capacidad de células hepáticas funcionales. Es de gran importancia la modificación de la fuerza del flujo sanguíneo como el aumento de la presión en la vena porta hepática. A una resistencia la vena porta debe alrededor del hígado en lugar de fluir a través de éste. Este fenómeno disminuida derivación porta-sistémica, tiene efectos graves sobre la función de diversos sistemas y órganos, y establece las bases para ciertas complicaciones derivadas de la enfermedad hepática de esta manera.

Aunque la enfermedad hepática debida a diferentes causas puede presentarse de manera común, también tiene variación lo contrario es decir la enfermedad hepática debida a una causa específica tiene presentaciones claramente diferentes en los pacientes. Por ejemplo, considerarse dos pacientes con hepatitis viral aguda: uno puede presentar fiebre y piel amarilla, así como una pérdida del apetito en la función hepática, y aparecer sólo de prurito leve y pérdida del apetito, aunque que el otro puede ir por mostrando la pérdida de apetito con sangrado gastrointestinal masivo y encefalopatía. Tales variaciones en la gravedad de la enfermedad hepática probablemente se deben a factores genéticos, inmunológicos y ambientales (infectiosos, no infecciosos), los cuales aún no se comprenden.

Las consecuencias de la enfermedad hepática pueden ser reversibles o irreversibles. Por lo general persisten las que tienen origen directamente en la lesión aguda de las células funcionales de número especial, los hepatocitos, en destrucción de la capacidad hepática de regeneración. Igual que muchos órganos en el cuerpo, el hígado normalmente tiene una enorme reserva para la disminución marcadas bioquímicas que lleva al caso en que la capacidad para regenerar células completamente diferenciadas y de este manera compensarse por completo de la lesión. Por tanto, sólo en los casos más fulminantes o en la enfermedad en etapa terminal se dispone de unos cientos hepatocitos residuales para conservar las funciones básicas mínimas del hígado. Lo más frecuente es que el paciente presente síntomas transitorios de una enfermedad hepática y desorden funcional agudo por una reacción completa. Los síntomas y los signos de esta



## Enfermedad hepática

Tung T. Nguyen, MD y Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD

Si bien muchos agentes y procesos patógenos diferentes pueden afectar el hígado (cuadro 14-1), éstos por lo general se manifiestan en un paciente con sintomatología limitada, la cual puede valorarse mediante el análisis de algunos parámetros cruciales. La enfermedad hepática puede presentarse aguda o crónica; focal o difusa; leve o severa; y reversible o irreversible. La mayor parte de los casos de enfermedad hepática aguda (p. ej., debida a hepatitis viral) son tan leves que nunca reciben atención médica. Con frecuencia los síntomas transitorios de fatiga, pérdida del apetito y náuseas se atribuyen a otras causas (p. ej., catarro), y no se descubren las alteraciones bioquímicas menores referibles al hígado que podrían identificarse en los estudios sanguíneos. El paciente se recupera sin consecuencias médicas duraderas. En otros casos de lesión hepática aguda, los síntomas y los signos son lo bastante intensos para procurar atención médica. Es posible que se afecte el intervalo completo de las funciones hepáticas, o sólo unas cuantas, como en el caso de la lesión hepática debida a ciertos fármacos que producen deterioro aislado de la participación hepática en la formación de la bilis (colestasis). En ocasiones, las causas virales o de otro tipo de lesión hepática aguda se presentan de manera abrumadora y originan muerte masiva de las células hepáticas. Este síndrome de insuficiencia hepática fulminante conlleva una gran mortalidad, pero si el paciente sobrevive, la función hepática regresa a la normalidad y no queda evidencia residual de enfermedad hepática.

La lesión hepática puede continuar más allá del episodio inicial agudo, o puede recidivar (hepatitis crónica). En algunos casos de hepatitis crónica la función hepática permanece estable, o bien el proceso de la enfermedad finalmente se resuelve. En otros casos se presenta el deterioro progresivo e irreversible de la función hepática.

La cirrosis es la consecuencia final de la lesión hepática progresiva. Se puede presentar en un subconjunto de casos de hepatitis crónica que no se resuelve de manera espontánea, o después de episodios repetidos de lesión hepática aguda, como en el caso del alcoholismo crónico. En la cirrosis el hígado se endurece, reduce su tamaño y desarrolla nodulaciones, al tiempo que mani-

fiesta deterioro funcional y disminución de la reserva debidos a la disminución en la cantidad de tejido hepático funcional. Es de gran importancia la modificación en la física del flujo sanguíneo, como el aumento de la presión en la vena porta hepática. Como resultado, la sangre se desvía alrededor del hígado en lugar de filtrarse a través de éste. Este fenómeno, denominado derivación portosistémica, tiene efectos graves sobre la función de diversos sistemas y órganos, y establece las bases para ciertas complicaciones devastadoras de la enfermedad hepática descritas adelante.

Aunque la enfermedad hepática debida a diferentes causas puede presentarse de manera común, también tiene validez lo contrario; es decir, la enfermedad hepática debida a una causa específica tiene presentaciones claramente diferentes en los pacientes. Por ejemplo, considérense dos pacientes con hepatitis viral aguda: uno puede presentar ojos y piel amarillos, una manifestación del deterioro en la función hepática, y quejarse sólo de prurito, fatiga y pérdida del apetito; mientras que el otro puede llegar moribundo a la sala de urgencias, con sangrado gastrointestinal masivo y encefalopatía. Tales variaciones en la gravedad de la enfermedad hepática probablemente se deben a factores genéticos, inmunitarios y ambientales (incluso, nutricionales), los cuales aún no se comprenden.

Las consecuencias de la enfermedad hepática pueden ser reversibles o irreversibles. Por lo general revierten las que tienen origen directamente en la lesión aguda de las células funcionales, de manera especial los hepatocitos, sin destrucción de la capacidad hepática de regeneración. Igual que muchos órganos en el cuerpo, el hígado normalmente tiene una enorme reserva para las diversas reacciones bioquímicas que lleva al cabo, así como la capacidad para regenerar células completamente diferenciadas y de esta manera recuperarse por completo de la lesión. Por tanto, sólo en los casos más fulminantes o en la enfermedad en etapa terminal se dispone de insuficientes hepatocitos residuales para conservar las funciones básicas mínimas del hígado. Lo más frecuente es que el paciente presente signos transitorios de necrosis celular hepática y desorden funcional seguidos por la recuperación completa. Los síntomas y los signos de esta

Cuadro 14-1. Categorías de las enfermedades hepáticas según su presentación<sup>1</sup>

<p><b>Colestasis</b></p> <p>Reacciones a ciertas clases de fármacos (incluso esteroides anabólicos, anticonceptivos orales, fenotiazinas, entromicinas, hipoglucemiantes orales y antitiroideos)</p> <p>Causas directas (atresia biliar intrahepática, colangiocarcinoma, hepatitis viral, hepatitis alcohólica, cirrosis biliar primaria, pericolangitis)</p> <p>Causas secundarias (posoperatorias, endotoxinas, nutrición parenteral total, crisis de células falciformes, hipofisectomía, algunas porfirias)</p> <p><b>Hepatitis aguda</b></p> <p>Viral y bacteriana, incluso virus A, B, C, D y E de hepatitis, virus del herpes simple, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la fiebre amarilla <i>Brucella</i>, <i>Leptospira</i></p> <p>Reacciones a ciertas clases de fármacos (anestésicos como el halotano, anticonvulsivos como la fenitoína, antihipertensivos como la metildopa, quimioterapéuticos como la isoniazida y diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida)</p> <p>Tóxicos (como el etanol); reacciones a fármacos</p> <p><b>Insuficiencia hepática fulminante</b></p> <p>Infecciones (hepatitis A, B y D, fiebre amarilla, citomegalovirus, virus del herpes simple y <i>Coxiella burnetii</i>)</p> <p>Tóxicos y toxinas, sustancias químicas y fármacos (toxina de <i>Amanita phalloides</i>, fósforo, etanol; solventes, que incluyen tetracloruro de carbono y dimetilformamida; anestésicos, que incluyen halotano, analgésicos, entre ellos acetaminofén, antimicrobianos, incluso tetraciclinas e isoniazidas y otros medicamentos, entre ellos metildopa, inhibidores de la monoaminoxidasa, síndrome de Budd-Chiari, valproato, metilenedioximetanfetamina [Éxtasis])</p> <p>Isquemia e hipoxia (oclusión vascular, insuficiencia circulatoria, golpe de calor, sepsis por gramnegativos con choque, insuficiencia cardíaca congestiva, taponamiento pericárdico)</p> <p>Diversas anomalías metabólicas (hígado graso agudo del embarazo, síndrome de Reye, enfermedad de Wilson, galactosemia, tirosinemia)</p>	<p><b>Hepatitis crónica</b></p> <p>Hepatitis viral (tipos B, C y D)</p> <p>Trastornos autoinmunitarios primarios (hepatitis crónica autoinmunitaria idiopática, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante)</p> <p>Inducida por fármacos terapéuticos (metildopa, nitrofurantoina laxantes que contienen oxifenisatina)</p> <p>Enfermedades genéticas (enfermedad de Wilson, deficiencia de <math>\alpha_1</math>, antitripsina)</p> <p>Trastornos infiltrativos (sarcooidosis, amiloidosis, hemocromatosis)</p> <p><b>Cirrosis</b></p> <p>Infecciosa (hepatitis viral tipos B, C y D, toxoplasmosis)</p> <p>Enfermedades genéticas (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de <math>\alpha_1</math>, antitripsina, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, síndrome de Fanconi, fibrosis quística)</p> <p>Fármacos y tóxicos (p. ej., metotrexato, alcohol)</p> <p>Diversos (sarcooidosis, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, derivación yeyunoileal diabetes mellitus)</p> <p><b>Enfermedades locales o extrínsecas con manifestaciones variables en el hígado</b></p> <p>Vasculares (trombosis venosa hepática, oclusión por parásitos como <i>Echinococcus</i> o <i>Shistoma</i>)</p> <p>Biliares (obstrucción de conductos a causa de cálculos o tumores, o infección bacteriana)</p> <p>Infecciosas (sepsis sistémica; abscesos bacterianos, micóticos o parasitarios)</p> <p>Enfermedades granulomatosas (sarcooidosis, tuberculosis)</p> <p>Enfermedades infiltrativas (hemocromatosis, amiloidosis, enfermedad de Gaucher y otras enfermedades por almacenamiento lisosómico, linfoma)</p>
--	--

<sup>1</sup> Modificado de Issiebacher KJ, Podolsky DK: Biological and clinical approach to liver disease. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed W et al. (editors). McGraw-Hill, 1991.

clase de lesión hepática aguda pueden comprenderse mejor como un deterioro de las funciones bioquímicas normales del hígado.

Otras consecuencias de la enfermedad hepática son irreversibles, y se presentan típicamente en el paciente con cirrosis. Estas consecuencias se comprenden mejor como resultado de la derivación portosistémica del flujo sanguíneo. Incluyen una mayor susceptibilidad a las sustancias nocivas absorbidas en el tracto gastrointestinal (encefalopatía), un aumento en el riesgo de sangrado gastrointestinal masivo (desarrollo de varices y de coagulopatía), y malabsorción de grasa en las heces (debida a disminución del flujo biliar). A diferencia de las consecuencias de la hepatitis aguda, las de la cirrosis por lo general son irreversibles. Sin embargo, algunas de estas consecuencias pueden tratarse. Por lo general los pacientes con cirrosis presentan una lesión hepática aguda

sobrepuesta (p. ej., debida a una borrachera o a la exposición a otra droga). Toda vez que estos pacientes presentan una disminución de la masa hepatocitaria, mucho menos reserva funcional, están más susceptibles a la lesión hepática aguda que el paciente con un hígado normal.



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué consisten los parámetros a considerar en la valoración de un paciente con enfermedad hepática?
2. ¿Cuáles factores pueden determinar la diferencia en la intensidad de la enfermedad hepática en dos pacientes con hepatitis aguda debida a la misma causa?

3. ¿En qué consisten las probables diferencias entre el paciente con cirrosis subyacente que se presenta con hepatitis aguda y el paciente con un hígado normal previo y hepatitis aguda?

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN HEPÁTICAS

### ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

El hígado está localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen en el espacio peritoneal justo en la parte inferior del diafragma derecho y por debajo de la caja torácica (figura 14-1). En el adulto pesa alrededor de 1 400 g y está cubierto por una cápsula fibrosa. Recibe casi 25% del gasto cardíaco, aproximadamente 1 500 mL de sangre por minuto en la vía de dos fuentes: el flujo venoso proveniente de la vena porta, el cual es esencial para el rendimiento de la intervención hepática en las funciones corporales; y el flujo arterial proveniente de la arteria hepática, mismo que tiene importancia en la oxigenación hepática y en el suministro al sistema biliar. Ambos vasos convergen en el interior del hígado, y en las denominadas venas centrales (también conocidas como venas terminales) sale el flujo sanguíneo combinado que desemboca en la vena hepática y finalmente en la vena cava inferior.

La vena porta lleva directamente al hígado la sangre venosa proveniente del intestino delgado, abundante en nutrientes recién absorbidos, así como fármacos y tóxicos. También desemboca en la vena porta, antes del ingreso de ésta en el hígado, el drenaje venoso pancreático, abundante en hormonas pancreáticas (insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático). La vena porta forma un lecho capilar especializado, el cual

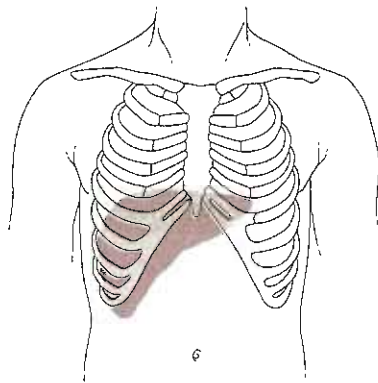


Figura 14-1. Localización del hígado. (Reproducida con autorización de Wolf DC: Evaluation of the size, shape and consistency of the liver. En: *Clinical Methods*, 3rd ed. Walker HK, Hall WD, Hurst JW [editores]. Butterworth, 1990.)

permite que los hepatocitos individuales queden bañados directamente por la sangre de la porta. En parte debido a este sistema de suministro sanguíneo, el hígado es un sitio primario para la diseminación metastásica del cáncer, en especial la proveniente del tracto gastrointestinal, de las mamas y del pulmón.

### Conceptos de organización hepática

La sustancia (parénquima) del hígado está organizada en placas de hepatocitos localizados en un esqueleto de células de apoyo denominadas células reticuloendoteliales (figura 14-2A). Por lo general las placas de hepatocitos tienen el grosor de sólo una célula, y las placas individuales están separadas entre sí por espacios vasculares denominados sinusoides. Es en estos sinusoides donde la sangre proveniente de la arteria hepática se mezcla con la sangre proveniente de la vena porta en la vía de la vena central. La masa de células reticuloendoteliales en la cual residen los hepatocitos incluye diversos tipos celulares, de los cuales los más importantes corresponden a las células endoteliales que forman las paredes de los sinusoides; a los macrófagos especializados denominados células de Kupffer anclados en el espacio sinusoidal; y a las células estrelladas o lipocitos, células almacenadoras de grasa implicadas en el metabolismo de la vitamina A, localizadas entre los hepatocitos y las células epiteliales. Aproximadamente 30% de todas las células hepáticas corresponden a células reticuloendoteliales, y cerca de 33% de éstas a células de Kupffer. Además, debido a la pequeñez de las células reticuloendoteliales respecto a los hepatocitos, el sistema reticuloendotelial aporta sólo entre 2 y 10% de la proteína total en el hígado. Las células reticuloendoteliales son mucho más que sólo un citoesqueleto para los hepatocitos. Realizan funciones específicas, entre las cuales se incluyen la fagocitosis y la secreción de citocinas; y se comunican entre sí, así como con los hepatocitos. La disfunción de las células reticuloendoteliales contribuye a la necrosis del hepatocito en la enfermedad hepática aguda, y a la fibrosis hepática en la enfermedad hepática crónica.

#### A. Lobulillos

Bajo el microscopio a poco aumento, la estructura hepática se ha descrito tradicionalmente desde el punto de vista del lobulillo (figura 14-2B). Las placas de hepatocitos se organizan en nítidos arreglos alrededor de las venas centrales para formar hexágonos con las triadas o espacios porta (estructuras a manera de vainas que contienen una vénula porta, una arteriola hepática y canaliculos biliares) en las esquinas. Los hepatocitos adyacentes a la triada porta se denominan placa limitante. La destrucción de la placa limitante es un marcador diagnóstico importante en algunas variantes de la enfermedad hepática mediada inmunitariamente. Esto se puede observar en las biopsias hepáticas de pacientes con enfermedad hepática de causa desconocida.

#### B. Zonificación funcional

Desde el punto de vista fisiológico, tiene más utilidad pensar en la arquitectura hepática desde el punto de

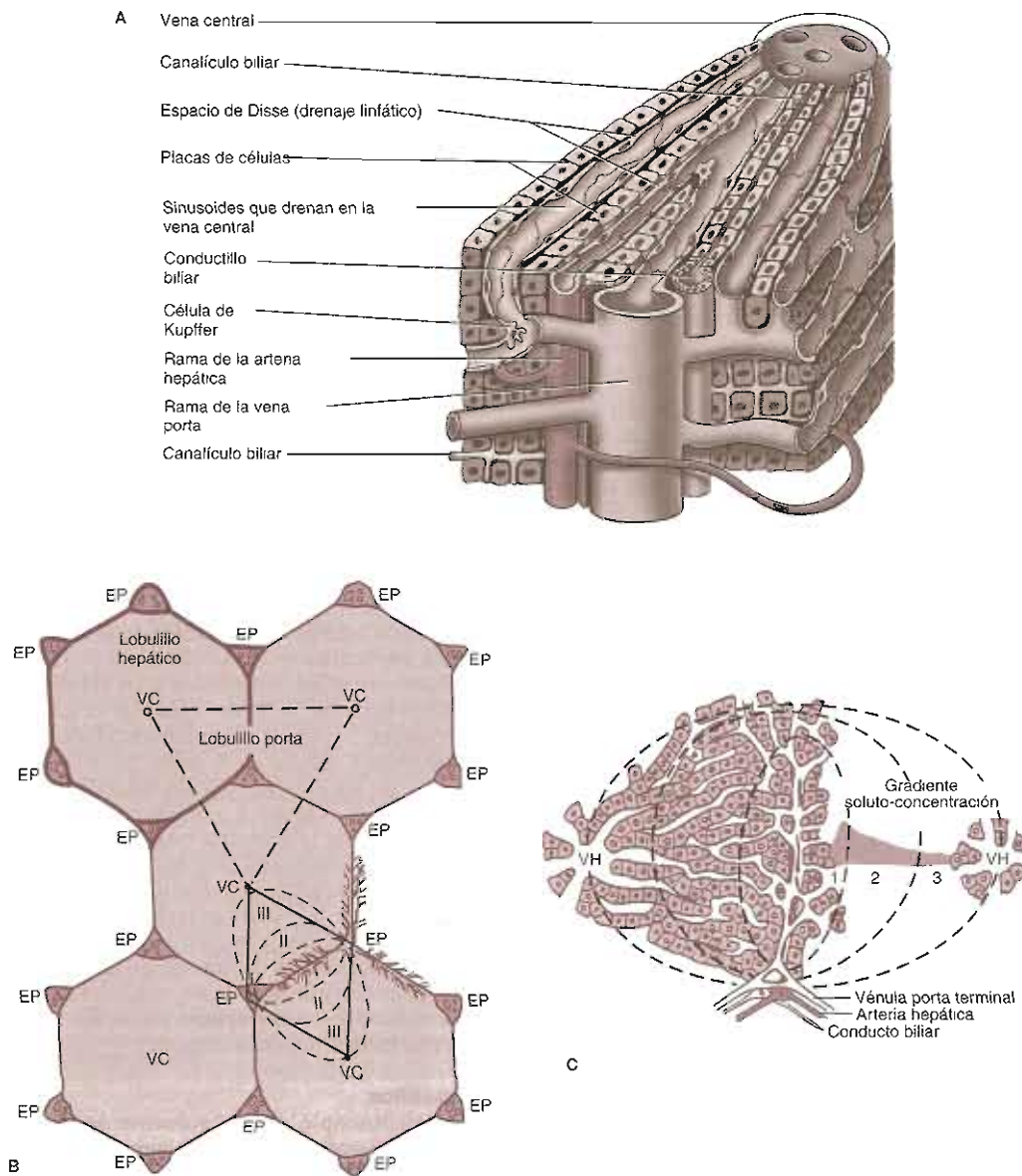


Figura 14–2. A: Estructura detallada del lóbullo hepático. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 2ª ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México. B: Interrelación del lóbullo con el ácino VC, vena central; EP, espacio porta [o triada]. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 9th ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc.) C: Ácino hepático. (VH, vénula hepática;.) (Reproducida con autorización de Gumucio JJ: *Hepatic Transport*. En: *Textbook of Medicine*. Kelley WN [editor]. Lippincott, 1989.)

vista de la dirección porta-centro del flujo sanguíneo: la sangre que ingresa a los sinusoides proveniente de la vénula terminal de la porta o la arteriola hepática fluye para pasar primero a los hepatocitos más cercanos a estos vasos (denominados hepatocitos de la zona 1) y en seguida filtra para pasar a los hepatocitos de la zona 2 (así denominados debido a que no son los primeros he-

patocitos en ser alcanzados por la sangre que ingresa al parénquima hepático). Los últimos hepatocitos alcanzados por la sangre antes del ingreso de ésta a la vena central se denominan hepatocitos de la zona 3. Por tanto, la organización microscópica del hígado puede visualizarse desde el punto de vista de zonas funcionales. Un ácino hepático se define como la unidad de tejido hepático

que tiene como centro la vénula porta y la arteriola hepática, y cuyos hepatocitos puede imaginarse que forman anillos concéntricos de acuerdo con el orden en que entran en contacto con el sangre porta, del primero al último (figura 14-2C). Al parecer los hepatocitos en cada extremo del ácino (zonas 1 y 3) difieren en actividad enzimática y funciones. Los hepatocitos en la zona 1, expuestos a las mayores concentraciones de oxígeno, son particularmente activos en la gluconeogénesis y en el metabolismo energético oxidativo. También son el sitio principal para la síntesis de la urea (ya que gran parte de las sustancias que difunden libremente, como el amoníaco, absorbidas a partir del desdoblamiento proteínico en el intestino, se extraen en la zona 1). A la inversa, los hepatocitos de la zona 3 tienen mayor actividad en la glucolisis y en la lipogénesis (procesos que demandan menos oxígeno). Los hepatocitos de la zona 2 poseen atributos de las células de las zonas 1 y 3.

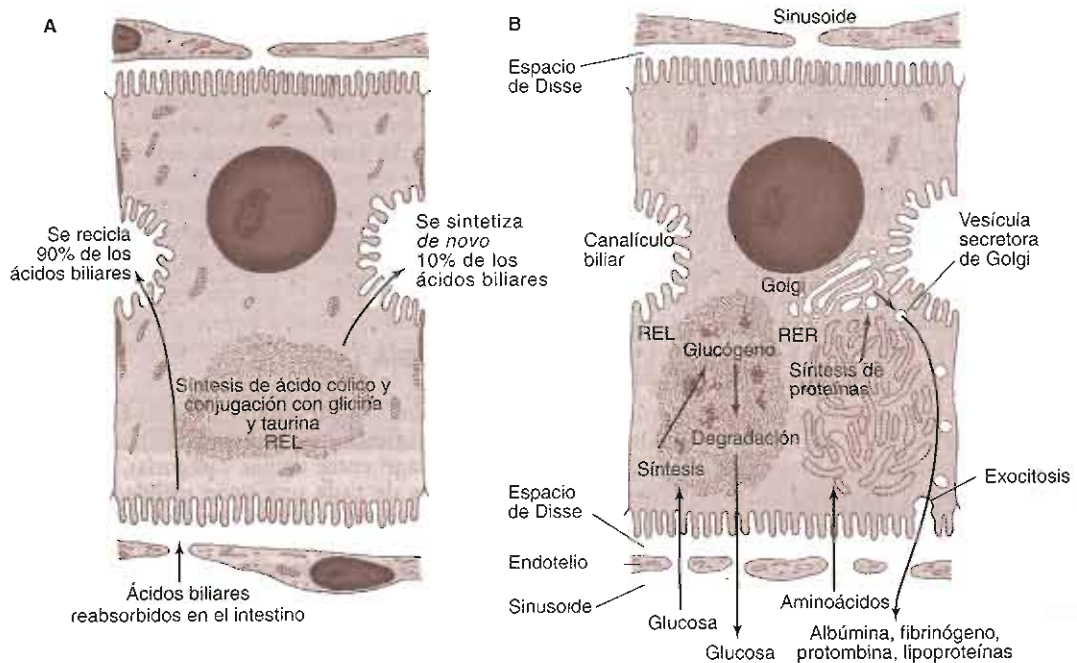
### C. Captación mediada por receptor

La zonificación funcional aplica sólo a los procesos conducidos por la presencia de sustancias difundibles. Sin embargo, el hígado también está involucrado en muchas vías participantes en la captación mediada por receptor

y en el transporte activo de sustancias incapaces de difundir libremente al interior de las células. Estas sustancias ingresan a cualquier hepatocito con los transportadores adecuados, sin importar la zonificación de dichos hepatocitos. De manera similar, las sustancias fuertemente enlazadas a proteínas transportadoras para las cuales el hígado carece de receptores se depuran muy poco por los hepatocitos de las tres zonas.

### Los hepatocitos: células polarizadas con separación de funciones

No todas las superficies del hepatocito son iguales. Un lado, la superficie apical, forma la pared de los canaliculos biliares, en tanto que la superficie basolateral está en contacto con el torrente sanguíneo en la vía de los sinusoides. En estas regiones de la membrana plasmática del hepatocito tienen lugar actividades muy diferentes que se desarrollan de manera anterógrada, y las uniones estrechas entre los hepatocitos sirven para conservar la separación de los dominios apical y basolateral de la membrana plasmática. Los procesos relacionados con el transporte y la excreción biliares actúan en la membrana plasmática apical (figura 14-3A). La captación a partir del, y la secreción hacia el, torrente sanguíneo son acti-



**Figura 14-3. A:** Mecanismo de secreción de ácidos biliares. Aproximadamente 90% de estos compuestos derivan de los ácidos biliares absorbidos en el epitelio intestinal y recirculados de nuevo al hígado. El resto se sintetiza en el hígado mediante la conjugación del ácido cólico con los aminoácidos glicina y taurina. Este proceso tiene lugar en el retículo endoplásmico liso (REL). **B:** Síntesis proteínica y almacenamiento de los carbohidratos en el hígado. La síntesis de las proteínas tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso, lo cual explica que las lesiones de la célula hepática o la emaciación disminuyen las cantidades de albúmina, fibrinógeno y protombina en la sangre del paciente. En varias enfermedades disminuye la degradación del glucógeno, con acumulación intracelular anormal de este compuesto. (REL, retículo endoplásmico liso; RER, retículo endoplásmico rugoso). (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

vidades que tienen lugar a través de la membrana basolateral (figura 14-3B).

### Los efectos de la disfunción del hepatocito

Si se toma en cuenta esta organización, quizá no sea sorprendente que la disfunción del hepatocito pueda, en ocasiones, involucrar la interrupción del flujo biliar (colestasis) con una conservación relativa de otras funciones. Sin embargo, no existe una línea nítida entre las consecuencias del trastorno en las funciones apicales y las correspondientes a las funciones basolaterales. La colestasis, si bien al inicio es un trastorno del flujo biliar apical, al final se manifiesta en la superficie basolateral. Esto se debe a que la bilirrubina y otras sustancias a excretarse en el torrente sanguíneo a través de la membrana plasmática apical, primero deben captarse en la superficie basolateral a partir del propio torrente sanguíneo. De igual manera, las alteraciones en el metabolismo energético o en la síntesis proteínica, aunque al inicio afectan los procesos secretores y metabólicos del hepatocito, al final también afectan la maquinaria del transporte biliar en la membrana plasmática apical.

### Capacidad de regeneración

Si bien el hígado normal contiene muy pocas células en mitosis, con la pérdida de los hepatocitos se estimulan mecanismos poco comprendidos, los cuales originan la proliferación de los hepatocitos restantes. Esto constituye la razón de que se presente la recuperación completa en la mayor parte de los casos con insuficiencia hepática fulminante y muerte hepatocelular masiva, cuando el paciente sobrevive al periodo agudo de disfunción hepática (por lo general con terapéutica médica en el hospital). De igual manera, la resección quirúrgica del tejido hepático va seguida por la proliferación de los hepatocitos restantes (hiperplasia). Para colocar al hígado en un continuo entre la proliferación y la muerte celulares están involucrados numerosos factores del crecimiento y citocinas.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿A partir de qué lechos vasculares las venas centrales hepáticas derivan su flujo sanguíneo?
- ¿Por qué el hígado es un sitio importante para las metástasis de las neoplasias de otras partes del cuerpo?
- ¿Qué tipos celulares conforman el hígado y cuáles son sus características distintivas?
- ¿Cuál es la diferencia entre el concepto de lobulillo hepático y el de ácino de la subarquitectura hepática?
- ¿Cuáles son algunas consecuencias fisiológicas de la estratificación funcional en el hígado?

- ¿Qué actividades se realizan en los hepatocitos de las zonas 1 y 3?
- ¿Qué estructuras mantienen normalmente la separación de las membranas plasmáticas apicales y basolaterales del hepatocito?
- ¿Qué sucede a los hepatocitos restantes cuando se reseca por medios quirúrgicos parte del hígado?

## EL FLUJO SANGUÍNEO HEPÁTICO Y SUS BASES CELULARES

El flujo sanguíneo porta, de naturaleza venosa, está normalmente sujeto a una presión hidrostática baja (aproximadamente 10 mm Hg). Acorde con esto, debe haber poca resistencia a este flujo dentro del hígado, para permitir que la sangre se filtre a través de los sinusoides y logre el máximo contacto, para el intercambio de sustancias, con los hepatocitos. Dos características únicas ayudan para hacer del hígado un circuito de baja presión para el flujo de la sangre porta: las fenestraciones en las células endoteliales y la falta de una clásica membrana basal entre las células endoteliales y los hepatocitos. En la cirrosis se modifican estas características, lo cual ocasiona incremento de la presión porta y en cambios profundos del flujo sanguíneo hepático, ambos con consecuencias clínicas devastadoras.

Las fenestraciones consisten en espacios entre las células endoteliales que constituyen las paredes del sistema capilar porta, los cuales permiten que el plasma y sus proteínas, pero no los eritrocitos, accedan de manera libre y directa a la superficie de los hepatocitos. Esta característica es crucial para las funciones hepáticas de captación y secreción, desde y hacia, el torrente sanguíneo. Esta característica también contribuye a la eficiencia del hígado como filtro de la sangre porta. La mayor parte de los lechos capilares en el cuerpo carecen de tales fenestraciones.

### FISIOLOGÍA

En el cuadro 14-2 se listan en cuatro categorías amplias las diversas funciones del hígado. Si bien existe considerable traslape entre dichas categorías, la consideración sistemática de cada una tiene utilidad para el acercamiento al paciente con enfermedad hepática.

#### Generación de energía e interconversión de sustrato

Gran parte de los carbohidratos, lípidos y proteínas corporales se sintetiza, metaboliza e interconvierte en el hígado, y los productos se retiran o liberan de o en el torrente sanguíneo en respuesta a las necesidades de energía y de sustrato corporales.

#### A. Metabolismo de los carbohidratos

Después de una comida, el hígado alcanza un consumo neto de glucosa (p. ej., para la síntesis de glucógeno y la

### Cuadro 14-2. Funciones del hígado normal

#### Metabolismo de energía e interconversión de sustratos

- Producción de glucosa por gluconeogénesis y glucogenólisis
- Consumo de glucosa por vías de síntesis de glucógeno, síntesis de ácidos grasos, glucólisis y el ciclo del ácido tricarbóxico
- Síntesis de colesterol a partir de acetato, síntesis de triglicéridos a partir de ácidos grasos y secreción de ambos en partículas de VLDL
- Captación de colesterol y triglicéridos por endocitosis de partículas de HDL y LDL con excreción de colesterol en la bilis.  $\beta$  oxidación de ácidos grasos y conversión del exceso de acetil-CoA en cetonas
- Desaminación de aminoácidos y conversión del amoníaco a urea a través del ciclo de urea
- Transaminación y síntesis *de novo* de aminoácidos no esenciales

#### Funciones de síntesis proteínica

- Síntesis de varias proteínas plasmáticas, entre ellas albúmina, factores de la coagulación, proteínas fijadoras, apolipoproteínas, angiotensinógeno y factor de crecimiento 1 similar a la insulina

#### Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento

- Destoxificación de fármacos y toxinas a través de reacciones de biotransformación de fase I y fase II, y excreción en la bilis
- Solubilización de grasas y vitaminas liposolubles por la bilis para captación por los enterocitos
- Síntesis y secreción de partículas de lipoproteínas VLDL y pre-HDL, y depuración de HDL, LDL y quilomicrones remanentes
- Síntesis y secreción de varias proteínas fijadoras, como transferrina, globulina fijadora de hormonas esteroideas, globulina fijadora de hormona tiroidea, ceruloplasmina y metalotioneína
- Captación y almacenamiento de vitaminas A, D, B<sub>12</sub> y folato

#### Funciones protectoras y de depuración

- Destoxificación de amoníaco mediante el ciclo de la urea
- Destoxificación de fármacos a través de oxidasas microsomiales y sistemas de conjugación
- Síntesis y secreción de glutatión
- Depuración de células y proteínas dañadas, hormonas, fármacos y factores de coagulación activados a partir de la circulación porta
- Depuración de bacterias y antígenos a partir de la circulación portal

generación de intermedios metabólicos en las vías de la glucólisis y del ciclo del ácido tricarbóxico). Esto acontece como resultado de la confluencia de varios efectos. Primero, se incrementan las concentraciones de sustratos como la glucosa. Segundo, cambian las concentraciones de las hormonas que afectan la cantidad y la actividad de las enzimas metabólicas. Así, con el incremento de la glucosa sanguínea se incrementa la proporción de insulina respecto al glucagón en el torrente sanguíneo. El efecto neto consiste en el aumento en la utilización de la glucosa por el hígado. En tiempos de ayuno (disminución de la glucosa sanguínea) o de estrés (cuando se necesita más glucosa sanguínea), las concen-

traciones hormonales y de sustrato en el torrente sanguíneo conducen las vías metabólicas hepáticas responsables de la producción neta de glucosa (p. ej., las vías de la glucogenólisis y de la gluconeogénesis). Como resultado, las concentraciones sanguíneas de glucosa aumentan sobre, o se conservan en, el intervalo normal a pesar de los amplios y súbitos cambios en la velocidad del ingreso de la glucosa (p. ej., ingestión y absorción) y de la salida (p. ej., utilización por los tejidos) a partir del torrente sanguíneo (figura 14-4).

#### B. Metabolismo de las proteínas

Respecto a su importante participación en el metabolismo proteínico, el hígado es un sitio importante para los procesos de desaminación y de transaminación oxidativas (figura 14-5). Estas reacciones permiten cambiar a los grupos amino entre las moléculas con objeto de generar sustratos para el metabolismo de los carbohidratos y para la síntesis de aminoácidos. De igual manera, el ciclo de la urea permite la excreción del nitrógeno en forma de urea, la cual es mucho menos tóxica que los grupos amino en el amoníaco ionizado. Más adelante se mencionan otros conceptos respecto al deterioro de esta función en la enfermedad hepática.

#### C. Metabolismo de los lípidos

El hígado es el centro del metabolismo lipídico. Fabrica casi 80% del colesterol sintetizado en el cuerpo a partir de la acetil-CoA en la vía que conecta los metabolitos de los carbohidratos con el correspondiente a los lípidos (figura 14-4). Además, el hígado puede sintetizar, almacenar y exportar triglicéridos (figura 14-4). El hígado también es el sitio de la producción de cetoácidos, en la vía de la oxidación de los ácidos grasos que conecta el catabolismo lipídico con la actividad del ciclo del ácido tricarbóxico.

En el proceso de controlar las concentraciones de colesterol y de triglicéridos corporales, el hígado ensambla, secreta y capta varias partículas lipoproteínicas (figura 14-6). Algunas de estas partículas (lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL]) sirven para distribuir los lípidos al tejido adiposo con objeto de su almacenamiento en forma de grasa, o a otros tejidos con el propósito de su utilización inmediata. La estructura de las partículas VLDL se modifica en el curso de estas funciones mediante la pérdida de componentes lipídicos y proteínicos. En seguida, las partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL) resultantes se regresan al hígado debido a su afinidad por un receptor específico, el receptor para LDL, presente en la superficie de diversas células, entre las cuales se incluyen los hepatocitos. Otras partículas lipoproteínicas (lipoproteínas de alta densidad [HDL]) se sintetizan y secretan a partir del hígado. Estas partículas recolectan los triglicéridos y el colesterol excesivos en otros tejidos y en el torrente sanguíneo, para regresarlos al hígado, en el cual se excretan. Por tanto, la secreción de las HDL y el retiro de las LDL son los mecanismos que permiten retirar de la circulación el exceso de colesterol que no se utiliza por los diferentes tejidos (figuras 14-6B y 14-6C).

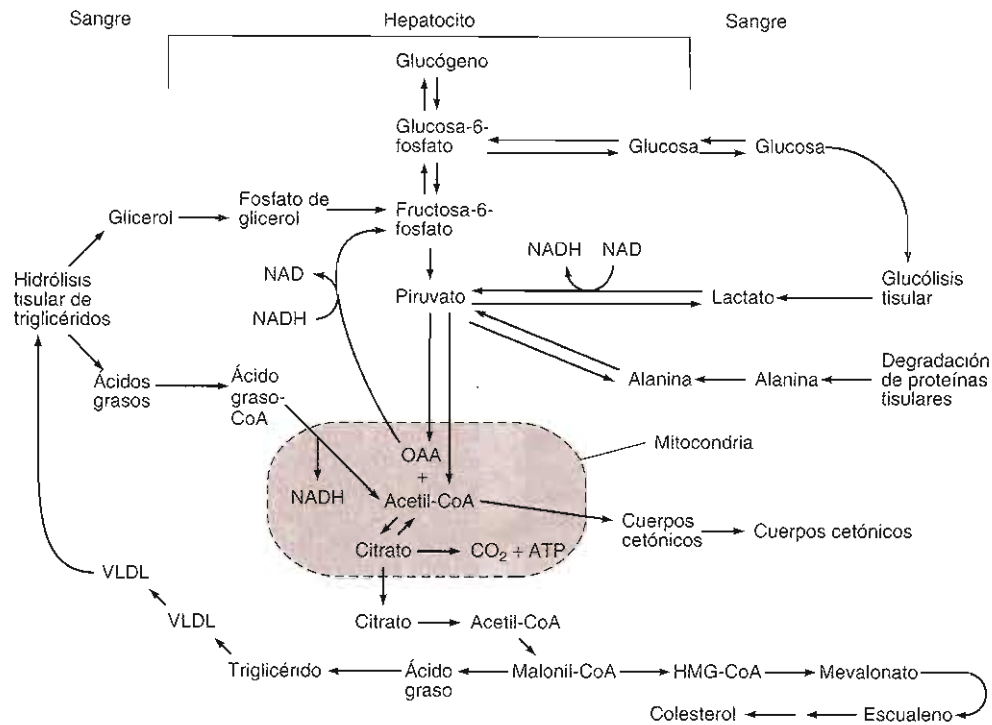


Figura 14-4. Vías de metabolismo de carbohidratos y lípidos en el hígado. ATP, trifosfato de adenosina; CoA, coenzima A; HMG, 3-metilglutaril hepático; OAA, ácido oxalacético; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificada de Schwartz CC: Hepatic metabolism. En: *Textbook of Medicine*. Kelley WN [editor]. Lippincott, 1989.)

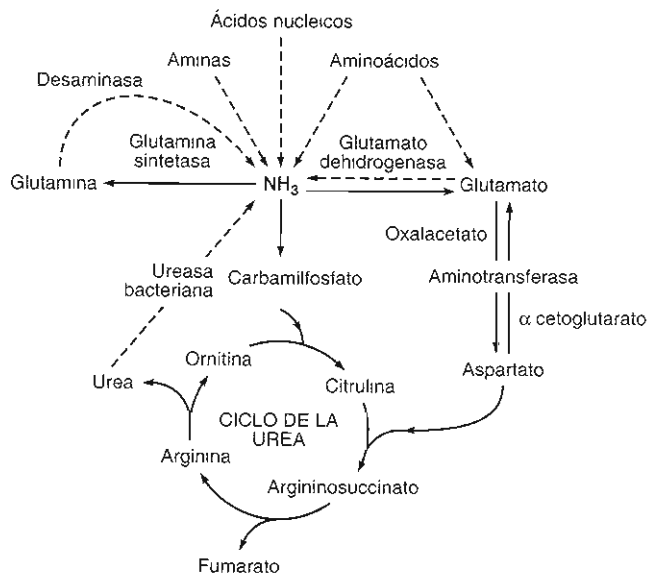
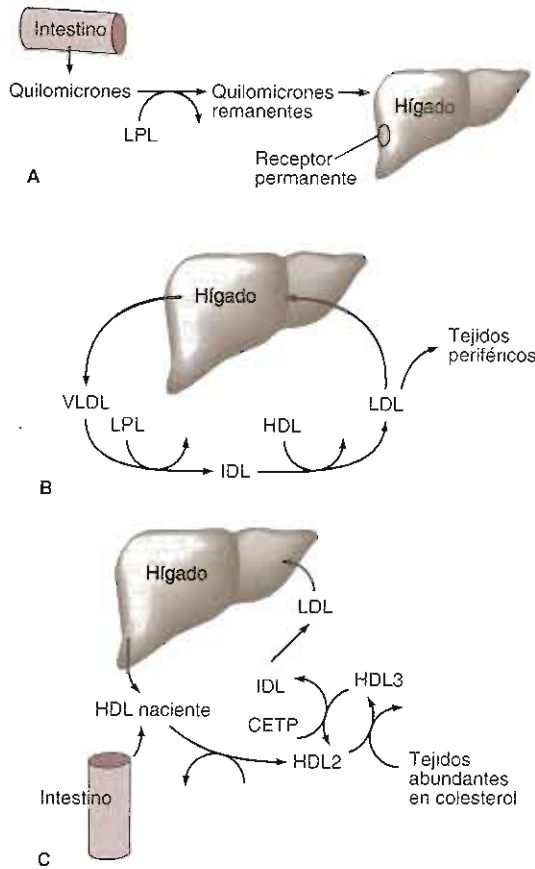


Figura 14-5. Ciclo de la urea. Las líneas punteadas significan las vías cuya extensión en la participación varía de paciente a paciente según los factores genéticos, dietéticos y de otro tipo. (Reproducida con autorización de Powers-Lee SG, Meister A: Urea synthesis and ammonia metabolism. En: *The Liver: Biology and Pathology*, 2nd ed. Arias IM et al. [editores]. Raven Press, 1988.)





**Figura 14-6.** Metabolismo de las lipoproteínas en el hígado. **A:** Vía del transporte exógeno de grasa. **B:** Vía del transporte endógeno de grasa. **C:** Vía del transporte inverso del colesterol. En cada una de estas tres vías la lipoproteína se utiliza para solubilizar los ésteres del colesterol (y los triglicéridos), con el propósito de importarlo desde la vía gastrointestinal (**A**), distribuirlo a los diversos tejidos (**B**), o transportarlo al hígado para su excreción en la bilis (**C**). Durante la circulación del colesterol las partículas lipoproteínicas específicas se transforman mediante la adición o el retiro de apoproteínas, y mediante la acción de enzimas plasmáticas y tisulares (p. ej., LPL, lipoproteína lipasa, CETP, proteína transferidora del éster del colesterol). Las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) resultan intermediarias en la conversión de la VLDL en LDL. (HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad). (Modificada con autorización de Breslow JL: *Genetic basis of lipoprotein disorders*. *J Clin Invest* 1989;84:373.)

### Síntesis y secreción de las proteínas plasmáticas

El hígado fabrica y secreta muchas de las proteínas presentes en el plasma, entre las cuales se incluyen la albúmina, varios factores de la coagulación, cierta cantidad de proteínas fijadoras y, además, ciertas hormonas y precursores hormonales. Las acciones de estas proteínas dan al hígado funciones importantes en la conservación

de la presión oncótica plasmática (albúmina sérica), en la coagulación (síntesis y modificación de factores de la coagulación), en la presión arterial (angiotensinógeno), en el crecimiento (factor 1 de crecimiento similar a la insulina), y en el metabolismo (proteínas fijadoras de esteroides y de hormona tiroidea). En el cuadro 14-3 se listan algunas de las proteínas sintetizadas por el hígado y las funciones correspondientes.

### Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento

El hígado tiene una participación importante en la solubilización, transporte y almacenamiento de muy variadas y diferentes sustancias que, de otra manera, sería difícil para los tejidos obtenerlas o movilizarlas hacia adentro y hacia afuera de las células. Estas funciones las realizan células específicas en el hígado mediante la fabricación de proteínas especializadas, las cuales sirven como receptores, proteínas fijadoras o enzimas.

#### A. Circulación enterohepática de los ácidos biliares

La bilis es una sustancia de tipo tensoactivo sintetizada por el hígado que permite la disolución en un ambiente acuoso de sustancias de otra manera insolubles, para su transporte al interior o al exterior del cuerpo. Los ácidos biliares son un componente importante de la bilis y recirculan en la vía denominada circulación enterohepática entre el hígado y los intestinos. Una vez que la bilis se sintetiza y transporta al interior de los canalículos biliares a partir del citoplasma del hepatocito [a través de la membrana plasmática apical de éste], se colecta en las vías biliares (y algunas veces se almacena en la vesícula biliar) y se excreta al duodeno en la vía del colédoco. Mientras permanecen en el citoplasma del hepatocito, muchos ácidos biliares (de manera predominante el transportador taurocolato de sodio o Ntcp) las regresan al citosol del hepatocito a través de la membrana plasmática que enfrenta el espacio de Disse. Las sales biliares son objeto de reconjugación y secreción, junto con otros componentes (p. ej., pigmento, colesterol), a través de la membrana apical para formar nueva bilis. De aquí en adelante se incorporan en otro ciclo de transporte enterohepático.

#### B. Metabolismo y excreción de fármacos

La mayor parte de las enzimas catalizadoras de los procesos metabólicos necesarios para la detoxificación y la excreción de los fármacos y de otras sustancias se localizan en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Estas vías se utilizan para el metabolismo de los fármacos exógenos, pero también para muchas sustancias endógenas que de lo contrario resultarían difíciles de excretar para las células (p. ej., bilirrubina y colesterol). En la mayor parte de los casos, este metabolismo involucra la conversión de sustancias lipofílicas (hidrófobas) (las cuales son difíciles de excretar por las células debido a la tendencia a fraccionarse dentro de las membranas celulares) en sustancias más hidrofílicas. Este proceso involucra la ca-

Cuadro 14-3. Proteínas sintetizadas por el hígado: funciones y propiedades fisiológicas<sup>1</sup>

Nombre	Función principal	Características de la fijación	Concentración sérica o plasmática
Albumina	Proteína fijadora y transportadora; regulador osmótico	Hormonas, aminoácidos, esteroides, vitaminas, ácidos grasos	4 500 a 5 000 mg/dL
Orosomucoide	Incierta: puede desempeñar una función en la inflamación		Apenas detectable, aumenta en la inflamación
$\alpha_1$ antitripsina	Inhibidora de tripsina y proteasas en general	Proteasas en el suero y secreciones titulares	1.3 a 1.4 mg/dL
$\alpha$ fetoproteína	Regulación osmótica, proteína fijadora y transportadora <sup>2</sup>	Hormonas, aminoácidos	Se encuentra normalmente en la sangre fetal
$\alpha_2$ macroglobulina	Inhibidor de las endoproteasas séricas	Proteasas	150 a 420 mg/dL
Antitrombina III	Inhibidora de las proteasas del sistema intrínseco de la coagulación	Fijación 1:1 a proteasas	17 a 30 mg/dL
Ceruloplasmina	Transporte del cobre	Seis átomos de cobre/mol	15 a 60 mg/dL
Proteína C reactiva	Incierta: desempeña una función en la inflamación tisular	Complemento C1q	< 1 mg/dL, aumenta en la inflamación
Fibrinógeno	Precursor de la fibrina en la hemostasis		200 a 450 mg/dL
Haptoglobina	Fijadora, transportadora de hemoglobina libre de células	Fijación 1:1 a la hemoglobina	40 a 180 mg/dL
Hemopexina	Se fija a porfirinas, en particular al hem para recirculación	1:1 con la hem	50 a 100 mg/dL
Transferrina	Transporte del hierro	Dos átomos de hierro/mol	3.0 a 6.5 mg/dL
Apolipoproteína B	Ensamble de partículas de lipoproteínas	Transportadora de lípidos	
Angiotensinógeno	Precursor del péptido presor angiotensina II		
Factores de coagulación proteínicos II, VII, IX, X	Coagulación de la sangre		20 mg/dL
Proteína C	Inhibición de la coagulación de la sangre		
Factor 1 de crecimiento similar a la insulina	Mediador de los efectos anabólicos de la hormona de crecimiento	Receptor IGF-1	
Globulina fijadora de hormonas esteroideas	Proteína transportadora de esteroides en la corriente circulatoria	Hormonas esteroideas	3.3 mg/dL
Globulina fijadora de tiroxina	Proteína transportadora de hormona tiroidea en la corriente circulatoria	Hormonas tiroideas	1.5 mg/dL
Transtiretina (prealbúmina fijadora de tiroxina)	Proteína transportadora de hormona tiroidea en la corriente circulatoria	Hormonas tiroideas	25 mg/dL

<sup>1</sup> Adaptado y reproducido con autorización de Donohue TM et al.: Synthesis and secretion of plasma proteins by the liver. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. Zakim D, Boyer TD (editores). Saunders, 1990.

<sup>2</sup> La función de  $\alpha$  fetoproteína es incierta, pero debido a su homología estructural con la albumina es frecuente que se le asignen estas funciones.

tálisis de modificaciones covalentes para cargar más a la partícula de manera que pueda fragmentarse con mayor facilidad en un medio acuoso o, al menos, sea suficientemente soluble en la bilis. Como resultado de estos procesos, denominados de manera colectiva biotransformaciones, es posible excretar directamente en la orina o transportar en la bilis para su excreción en las heces algunas sustancias que de lo contrario serían retenidas en las membranas celulares.

### C. Fases de la biotransformación

La biotransformación por lo general tiene lugar en dos fases. Las reacciones de la fase I involucran oxidación-reducción en las cuales a la sustancia por excretar se

agrega un grupo funcional con oxígeno. Si bien la oxidación por sí misma necesariamente tiene un efecto importante sobre la solubilidad en agua, por lo general introduce en el fármaco y "vehículo" que hace posibles otras reacciones para hacer hidrosoluble a la sustancia modificada. Estas reacciones de la fase II por lo general involucran la unión covalente del fármaco con una molécula portadora hidrosoluble como el azúcar ácido glucurónico o el péptido glutatión. Por desgracia, estas reacciones de oxidación de la fase I hacen a las sustancias más reactivas químicamente y con frecuencia convierten fármacos poco tóxicos en reactivos intermedios más tóxicos. Cuando por alguna otra razón se determina la conjugación mediante las enzimas de la fase II, el

activo intermedio puede en ocasiones reaccionar con, y lesionar, otras estructuras celulares. Esta característica de detoxificación farmacológica tiene repercusiones clínicas importantes.

#### **D. Participación de la apolipoproteína en la solubilización y el transporte de los lípidos**

Las vías de la detoxificación y del transporte biliar permiten a los hepatocitos convertir una gran variedad de sustancias hidrófobas de bajo peso molecular (p. ej., fármacos y bilirrubina) en variantes más hidrofílicas y, por tanto, hidrosolubles, en las cuales puedan excretarse (p. ej., en la bilis o por los riñones). Sin embargo, éstos no son los únicos retos de solubilización que enfrenta el cuerpo. Éste también necesita un mecanismo para hacer que los lípidos sean disponibles a los diversos tejidos (p. ej., para sintetizar membranas) y uno para retirar cualquier exceso de lípido que los tejidos no utilicen. Para que estos procesos tengan lugar, los lípidos deben solubilizarse en una forma dispersa que pueda acarreararse a través del torrente sanguíneo. Con este propósito los hepatocitos sintetizan una clase de apolipoproteínas especializadas. Las apolipoproteínas se ensamblan en diversas partículas de lipoproteína que transportan los lípidos hacia y desde varios tejidos en la vía de la endocitosis mediada por receptor (véase adelante Metabolismo lipídico).

#### **E. Participación en la producción de proteínas fijadoras**

Varias células en el hígado sintetizan proteínas que enlazan fuertemente ciertas sustancias (p. ej., algunas vitaminas, minerales y hormonas). En algunos casos, esto permite el transporte de éstas en el torrente sanguíneo, donde no deberían ser solubles (p. ej., esteroides enlazados a la globulina fijadora de esteroide, cuya síntesis y secreción está a cargo de los hepatocitos). En otros casos, las proteínas fijadoras elaboradas por el hígado (p. ej., globulina fijadora de hormona tiroidea) permiten el transporte de sustancias específicas (p. ej., tiroxina) en una variante no plenamente accesible a los tejidos. De esta manera, la concentración eficaz de la sustancia se limita a la concentración en equilibrio de la variante libre, y la fracción fuertemente enlazada es una reserva de la sustancia que se hace lentamente disponible conforme es metabolizada la fracción libre; y, así, se prolonga la vida media de dicha sustancia.

En algunos casos, las proteínas fijadoras permiten que el hígado acumule sustancias específicas en concentraciones relativamente grandes y las almacene en una variante no tóxica. Por ejemplo, considérese el hierro, un nutrimento esencial. El hierro libre puede ser muy tóxico para las células, sea directamente como oxidante, y de manera indirecta como un nutrimento esencial para los agentes infecciosos. El control del hierro corporal se lleva a cabo en el nivel del enterocito, en el duodeno (capítulo 13). Por tanto, es probable que el defecto primario en la hemocromatosis, trastorno por sobrecarga de hierro, afecte al enterocito. Sin embargo, el hígado tienen la tarea de producir varias proteínas cruciales

para la unión y metabolismo del hierro. Mediante las acciones de estas proteínas, el cuerpo obtiene el hierro necesario, sin permitir excesos de hierro libre causantes de lesión o que sirvan como sustrato a los patógenos.

La transferrina es una proteína fijadora de hierro sintetizada por el hígado y secretada por éste al torrente sanguíneo. Una vez que la transferrina enlaza el hierro libre a pH normal, es objeto de un cambio en la conformación que le confiere una gran afinidad por un receptor membranal específico del hepatocito (el receptor de transferrina). Una vez enlazada al receptor, el complejo transferrina-receptor de transferrina ingresa en la vía endocítica, en la cual tiene lugar un ambiente progresivamente más ácido. En esta vía y en un pH escaso, el hierro no permanece enlazado a la transferrina. Sin embargo, los cambios en la conformación que tienen lugar con un pH bajo permiten que la transferrina conserve su gran afinidad de enlace a este receptor, incluso en ausencia del hierro previamente enlazado. Así, cuando el receptor recircula de regreso a la superficie, trae a la transferrina "vacía" con él. Cuando la transferrina carente del hierro enfrenta el pH de 7.4 en el ambiente del torrente sanguíneo, se libera del receptor, y el ciclo puede iniciar de nuevo. De esta manera la transferrina y su receptor conservan al torrente sanguíneo libre de hierro. Mientras tanto, el hierro libre otorgado por la transferrina en el ambiente ácido del endosoma, se transporta al citoplasma del hepatocito y en ese lugar se enlaza a la ferritina, una proteína para el almacenamiento citoplásmico del hierro. Esto proporciona una reserva capaz de movilizarse en respuesta a las necesidades del cuerpo, pero deja al hierro fuera del alcance de los patógenos y evita que éste produzca efectos tóxicos directos. Para muchas sustancias adicionales tienen lugar procesos dinámicos similares de proteínas fijadoras plasmáticas, receptores, o proteínas de almacenamiento citosólico, incluso para las vitaminas liposolubles y las hormonas esteroides.

En tanto que la mayor parte de las funciones de solubilización se realizan en los hepatocitos, algunas de las funciones de enlace y almacenamiento involucran células accesorias. Así, el almacenamiento de la vitamina A tiene lugar en gotas de grasa en los lipocitos del sistema reticuloendotelial. Recientemente se ha involucrado a los lipocitos en la patogénesis de la lesión hepática crónica y de la cirrosis. La lesión a otras células libera citoquinas que activan a los lipocitos. Éstos responden con la proliferación y sintetización del colágeno y otros componentes de la membrana basal, ocasionando un aumento en la matriz extracelular y contribuyendo a la fibrosis hepática.

#### **Funciones protectoras y depuradoras**

Muchas de las funciones hepáticas ya comentadas, como la detoxificación farmacológica y la excreción del colesterol excesivo, mediante la conversión y la solubilización en la bilis, también se pueden considerar como protectoras. Sin embargo, es de utilidad conceptual la función protectora como una categoría diferente debido a su importancia clínica en aminorar las consecuencias de la enfermedad hepática.

### A. Funciones fagocitarias y endocíticas de las células de Kupffer

El hígado ayuda a retirar las bacterias y los antígenos que traspasan las defensas del intestino para ingresar a la sangre porta, y también participa en depurar la circulación de los detritos celulares generados de manera endógena. Al parecer, los receptores especializados en la superficie de la célula de Kupffer unen a glucoproteínas (en la vía de los receptores de carbohidrato), o al material recubierto con inmunoglobulina (en la vía del receptor Fc), o al complemento (en la vía del receptor para C3) y así permiten el reconocimiento y retiro de las proteínas plasmáticas dañadas, de los factores de la coagulación activados, de los complejos inmunitarios, de las células sanguíneas senescentes, etc.

### B. Funciones endocíticas de los hepatocitos

Los hepatocitos poseen diversos receptores específicos para las proteínas plasmáticas dañadas diferentes de los receptores presentes en las células de Kupffer (p. ej., el receptor de las asialoglicoproteínas que une específicamente las glucoproteínas a las cuales se les ha retirado el residuo terminal de ácido siálico). Permanece por esclarecer la importancia fisiológica precisa de esta acción metabólica.

### C. Metabolismo del amoniaco

El amoniaco generado a partir de la desaminación de los aminoácidos se metaboliza dentro de los hepatocitos en una sustancia mucho menos tóxica, la urea. La pérdida de esta función genera alteración del estado mental, una manifestación frecuente de la enfermedad hepática grave o en etapa terminal.

### D. Síntesis del glutatión en el hepatocito

El glutatión constituye el principal reactivo reductor intracelular (citoplásmico) y, por tanto, es esencial para prevenir la lesión oxidativa de las proteínas celulares. Esta molécula consiste en un tripéptido (y glutamilo-cistinilo-glicina) sintetizado fuera de los ribosomas, el cual también es un sustrato para muchas de las reacciones de conjugación en la fase II detoxificantes de los fármacos. El hígado también puede exportar glutatión para que se utilice en otros tejidos.

Los desarreglos observados en los pacientes con enfermedad hepática interfieren en algunas funciones hepáticas indirectas adicionales, como la participación en la conservación del equilibrio normal del sodio y el agua, lo cual se comenta en la sección siguiente.

## Pruebas de función hepática

Hay varias pruebas que se utilizan a menudo para valorar la lesión hepática. La aspartato aminotransferasa sérica (AST) y la alanino aminotransferasa (ALT), a menudo llamadas pruebas de función hepática, son medidas de

las enzimas que en condiciones normales están dentro de los hepatocitos. Su presencia en el suero es de hecho un signo de necrosis celular hepática en lugar de una indicación real de la función hepática.

Para valorar la función hepática en forma más directa pueden usarse varias pruebas más. Pueden medirse los niveles de albúmina, los factores de coagulación y la bilirrubina en muestras sanguíneas. Cada una de estas pruebas tiene ventajas y desventajas, y ninguna sirve como indicador único ideal de la función hepática. Por ejemplo, la vida media de la albúmina es relativamente larga (dos semanas); su síntesis puede estimularse en caso muy necesario y puede perderse por medio de los riñones en caso de enfermedad renal. Además, 66% de la albúmina corporal se localiza en el espacio extravascular, por lo que los cambios en la distribución de líquido pueden modificar la concentración de albúmina sérica. De igual forma, la medición más sencilla de los factores de coagulación, el tiempo de protrombina (TP), es una medida relativamente insensible, ya que no presenta anomalías hasta que se pierde más de 80% de la capacidad de síntesis del hígado. Además, la deficiencia de vitamina K que ocurre en pacientes con privación nutricional, colestasis crónica o malabsorción de grasas, puede prolongar el TP. La bilirrubina sérica es una buena medición de la colestasis y la cuantificación de la bilirrubina conjugada (directa) en lugar de la no conjugada (indirecta) es una buena valoración para saber si la colestasis es intrínseca al hígado o se debe sólo a la obstrucción (p. ej., por un cálculo en el conducto colédoco). Además, la colestasis, incluso cuando se debe a enfermedad biliar, muchas veces no refleja el grado en el que se afectan las demás funciones hepáticas y puede haber hiperbilirrubinemia no conjugada por otras razones (p. ej., hemólisis).

Por estas razones, para hacer una valoración precisa de la función hepática es necesario practicar varias pruebas sanguíneas (p. ej., AST, ALT, albúmina, TP, bilirrubina), además de la valoración clínica del paciente.

El cuadro 14-4 resume un esquema usual para calificar la función hepática.



## AUTOEVALUACIÓN

12. ¿En qué consiste la participación del hígado en los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos?
13. ¿En qué consisten los dos mecanismos fisiológicos mediante los cuales se transporta el colesterol en el cuerpo?
14. Explicar las reacciones de fase I y de fase II en la detoxificación farmacológica.
15. Mencionar y explicar cuatro funciones depuradoras o protectoras del hígado.
16. ¿Cuáles son las especializaciones que bajo condiciones normales permiten al hígado constituir un conducto de baja presión para el flujo sanguíneo?

Cuadro 14-4. Calificación de la función hepática con la clase de Child-Turcotte según la modificación de Pugh<sup>1,2</sup>

Característica	Puntos		
	0	1	2
Albumina	> 3.5 g/dL (35 g/L)	2.8 a 3.5 g/dL (28 a 35 g/L)	< 2.8 g/dL (28 g/L)
Bilirrubina	< 2 mg/dL (23 µmol/L)	2 a 3 mg/dL (34 a 51 µmol/L)	> 3 mg/dL
Prolongación del tiempo de protrombina	< 4 seg	4 a 6 seg	> 6 seg
Ascitis	Ninguna	Controlada	Refractaria
Encefalopatía	Ninguna	Controlada	Refractaria

Adaptado con autorización de Pugh RN et al.: Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973;60:646.

<sup>2</sup> La clasificación de Child-Turcotte, según la modificación de Pugh, a menudo se conoce tan sólo como "clasificación de Child", se calcula con la suma de puntos según los resultados de laboratorio del paciente: clase A = 0 a 1; clase B = 2 a 3; clase C = 5 o más. Las clases indican la gravedad de la disfunción hepática; la clase A se asocia con un buen pronóstico y la clase C implica poca esperanza de vida. La ascitis y la encefalopatía se califican como "ninguna", "controlada con tratamiento médico de rutina" o "refractaria al tratamiento médico".

## ASPECTOS GENERALES DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

### TIPOS DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA

La mayor parte de las consecuencias clínicas de la enfermedad hepática pueden comprenderse como la insuficiencia de 1 de los 4 grandes funciones hepáticas (resumidas en el cuadro 14-2), o como consecuencia de la hipertensión portal, la modificación de la cirrosis sobre el flujo sanguíneo hepático.

#### Disfunción del hepatocito

Un mecanismo de la enfermedad hepática, particularmente en la lesión hepática aguda, consiste en la disfunción de los hepatocitos individuales que constituyen el parénquima hepático. La vía y la extensión de la disfunción hepatocelular determinan las manifestaciones específicas de la enfermedad hepática. Es posible anticipar los desenlaces cuando fallan las funciones hepáticas normales, según se describe adelante.

#### Hipertensión portal

Algunas consecuencias de la enfermedad hepática, en particular de la cirrosis, se comprenden mejor desde el punto de vista de lo que se conoce respecto al flujo sanguíneo hepático. De la mayor importancia clínica son la existencia, en circunstancias normales, de un lecho capilar venoso porta de baja presión en todo el parénquima hepático y la zonificación funcional del flujo sanguíneo porta.

Cuando los procesos patológicos (p. ej., fibrosis) originan aumento de la presión venosa intrahepática, normalmente baja, la sangre se "regresa" y una porción importante de ésta encuentra vías alternas de regreso a la circulación sistémica, pero evitando la circulación hepática. Por tanto, la sangre proveniente del tracto gas-

trointestinal en realidad se filtra de manera menos eficiente en el hígado antes de ingresar a la circulación sistémica. Las consecuencias de esta derivación portosistémica consisten en la pérdida de las funciones protectora y depuradora del hígado; en anomalías funcionales en la homeostasia renal de la sal y el agua; y en un gran incremento en el riesgo de sangrado gastrointestinal por la ingurgitación desarrollada en los vasos sanguíneos que llevan la sangre venosa derivada del hígado (p. ej., varices esofágicas).

Incluso en ausencia de alguna enfermedad hepática parenquimatosa intrínseca, la derivación portosistémica de la sangre puede producir, o contribuir a, la encefalopatía (estado mental alterado debido a la falla en la depuración de las sustancias tóxicas absorbidas en el tracto gastrointestinal); el sangrado gastrointestinal (debido a las varices esofágicas); y la malabsorción de las grasas y vitaminas liposolubles (debida a la pérdida de la recirculación enterohepática de la bilis), con la coagulopatía concomitante. En el cuadro 14-5 se categorizan los síndromes observados en la enfermedad hepática en cuanto a consecuencias de la disfunción hepatocítica, o de la derivación portosistémica, o de ambas.

#### Fisiopatología de la estratificación funcional

El hecho de que los hepatocitos en las diferentes zonas del ácino "estén en contacto" con la sangre en una secuencia particular tiene gran importancia fisiopatológica. Toda vez que los hepatocitos en la zona 1 entran en contacto con la sangre justo cuando ésta abandona la vena porta o la arteriola hepática, tienen acceso a las mayores concentraciones de diversas sustancias: benéficas (p. ej., oxígeno y nutrimentos) y perjudiciales (p. ej., fármacos y toxinas absorbidos desde el tracto gastrointestinal). Los hepatocitos en la zona 2 reciben sangre con menos contenido de estas sustancias, y los hepatocitos en la zona 3 están bañados por sangre en gran parte carente de ellas. Sin embargo, los hepatocitos de la zona 3 entran en relación con las mayores concentraciones de los productos (p. ej., metabolitos farmacológicos) liberados

**Cuadro 14-5. Fisiopatología de los síndromes de función alterada en las enfermedades hepáticas**

Síndrome de función alterada en las enfermedades	Dísfunción hepáticas	Derivación hepatocelular portosistémica
<b>Metabolismo de energía y conversión de sustratos</b>		
Hipoglucemia alcohólica	✓	
Cetoacidosis alcohólica	✓	
Hiperoglucemia		✓
Hipercolesterolemia familiar	✓	
Encefalopatía hepática	✓	✓
Hígado grado	✓	
<b>Funciones de solubilización, transporte y almacenamiento</b>		
Reacciones a fármacos	✓	
Sensibilidad medicamentosa	✓	✓
Esteatorrea	✓	✓
Deficiencia de vitaminas liposolubles	✓	✓
Coagulopatía	✓	✓
<b>Función de síntesis proteínica</b>		
Edema por hipoalbuminemia	✓	
<b>Funciones protectoras y de depuración</b>		
Hipergammaglobulinemia		✓
Hipogonadismo e hiperestrogenismo	✓	✓
<b>Dísfunción renal</b>		
Retención de sodio		✓
Deterioro de la excreción de agua		✓
Deterioro de la capacidad renal de concentración		✓
Alteración en el metabolismo del potasio		✓
Azoemia prerrenal		✓
Insuficiencia renal aguda		✓
Glomerulopatías		✓
Deterioro de la acidificación renal		✓
Síndrome hepatorenal		✓

hacia el torrente sanguíneo por los hepatocitos de las zonas 1 y 2. Por tanto, las toxinas directas tienen el mayor impacto sobre los hepatocitos de la zona 1, mientras que las toxinas generadas como resultado del metabolismo hepático producen mayor daño a los hepatocitos de la zona 3. De manera similar, toda vez que la sangre sinusoidal alrededor de la zona 3 tiene la menor concentración de oxígeno, los hepatocitos en esta zona están en mayor riesgo de lesión bajo condiciones de hipoxia.

## MANIFESTACIONES DE LA DÍSFUNCIÓN HEPÁTICA

Sean debidas a la dísfunción del hepatocito o a la derivación portosistémica, las características notables de la

enfermedad hepática corresponden a manifestaciones de la falla de las funciones normales. La comprensión de estos mecanismos ofrece una interiorización hacia las causas probables del padecimiento en un paciente con enfermedad hepática aguda o crónica.

### Disminuciones en la generación energética y en la interconversión de sustrato

La primera categoría de las alteraciones de la función hepática involucra los metabolismos intermedios de los carbohidratos, de las grasas y de las proteínas.

#### A. Metabolismo de los carbohidratos

La enfermedad hepática grave puede desencadenar hipoglucemia o hiperoglucemia. La hipoglucemia en gran parte se debe a la disminución en la función del tejido hepático, mientras que la hiperoglucemia resulta de la derivación portosistémica, la cual disminuye la eficiencia de la extracción posprandial de la glucosa a partir de la sangre porta a cargo de los hepatocitos y, de esta manera, aumenta la concentración sistémica de la glucosa sanguínea.

#### B. Metabolismo de los lípidos

El trastorno del metabolismo lipídico en el hígado puede provocar síndromes de acumulación temprana, en el curso de la lesión hepática, de lípidos dentro del hígado. Quizá esto se debe a que las etapas complejas para el ensamblaje de las partículas lipoproteínicas con objeto de exportar el colesterol y los triglicéridos del hígado, son más susceptibles a la dísfunción que las vías para la síntesis lipídica. Tal alteración es en la acumulación de lípidos que no se pueden exportar en forma de VLDL.

En ciertas enfermedades hepáticas como la cirrosis biliar primaria, el flujo biliar disminuye debido a la destrucción de los conductos biliares. La disminución en el flujo biliar ocasiona menor depuración de los lípidos en la hiperlipidemia consecuente. Estos pacientes a menudo desarrollan acumulaciones subcutáneas de colesterol denominadas xantomas.

#### C. Metabolismo de las proteínas

Cualquier trastorno del metabolismo hepático de las proteínas puede originar un síndrome de estado mental alterado y confusión conocido como encefalopatía hepática. Igual que en el caso del metabolismo de los carbohidratos, la modificación del metabolismo proteínico puede provenir de la insuficiencia hepatocítica o de la derivación portosistémica, con el efecto neto del incremento en las concentraciones sanguíneas de las toxinas con acción central, entre las cuales se incluyen el amoníaco generado por el metabolismo de los aminoácidos.

### Pérdida de las funciones de solubilización y almacenamiento

#### A. Trastorno de la secreción biliar

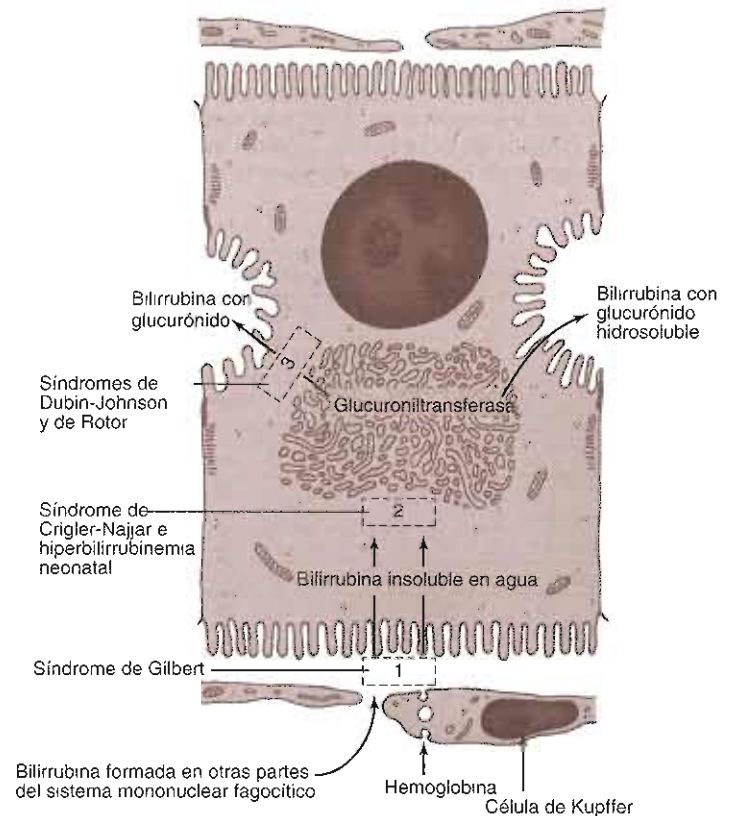
La importancia clínica de la síntesis biliar puede observarse en la colestasis (insuficiencia para secretar la biliar).

notable en muchas variantes de la enfermedad hepática. La colestasis puede presentarse debido a la obstrucción extrahepática (p. ej., por un cálculo biliar en el colédoco) o de la disfunción selectiva en la síntesis biliar y en la maquinaria secretora dentro de los propios hepatocitos (p. ej., por una reacción a ciertos fármacos). No se comprenden bien los mecanismos responsables de las reacciones colestásicas farmacológicas. Sin embargo, cualquiera que sea el mecanismo, las consecuencias clínicas de la colestasis intensa pueden ser profundas: la insuficiencia para secretar la bilis ocasiona falla para solubilizar sustancias como los lípidos y las vitaminas liposolubles dietéticas, y esto genera malabsorción y estados carenciales, respectivamente. Las sales biliares retenidas también son citotóxicas, pero en el marco de colestasis los hepatocitos se adaptan para disminuir la captación de sales biliares regulando hacia abajo al Ntcp mientras mantienen la excreción de sal biliar. Debido a esto, la nerosis hepática está minimizada de manera predominante en los síndromes colestásicos, con los típicos hallazgos de laboratorio de valores mínimamente elevados de AST y ALT en presencia de ictericia marcada y cifras elevadas de bilirrubina. Sin embargo, la exposición prolongada a las sales biliares en enfermedades colestásicas crónicas como cirrosis biliar primaria, ocasiona lesión citotóxica del sistema porta e inflamación y, a la larga, genera fibrosis y cirrosis.

La función de solubilización de la bilis trabaja para excretar y para absorber sustancias. Por tanto, en la colestasis, las sustancias endógenas normalmente excretadas en las vías biliares pueden acumularse hasta grandes concentraciones. Una de tales sustancias corresponde a la bilirrubina, un producto de la degradación del hem (figura 14-7). La acumulación de la bilirrubina causa la ictericia: coloración amarilla de las escleróticas y de la piel. En el adulto, la mayor importancia de la ictericia radica en su utilidad como un índice clínico para la vigilancia rápida de la colestasis, que puede presentarse sola o con otras anomalías en la función del hepatocito (es decir, como parte de la presentación de la hepatitis aguda). Sin embargo, en el neonato el aumento en las concentraciones de la bilirrubina puede ser tóxico para el desarrollo del sistema nervioso central y producir un síndrome denominado kernicterus.

De igual manera, el colesterol normalmente se excreta mediante conversión a sales biliares, o mediante la formación de complejos, denominados micelas, con las sales biliares preexistentes (recirculadas). En la colestasis, la acumulación de las sales biliares puede dar lugar al depósito de éstas en la piel. Se considera que esto produce una comezón intensa, o prurito. La información reciente sugiere que en al menos algunos pacientes, la colestasis origina la modificación de las concentraciones endógenas de opiáceos. La modificación en la

**Figura 14-7** Secreción de la bilirrubina. Este compuesto insoluble en agua deriva del metabolismo de la hemoglobina en los macrófagos del sistema fagocítico mononuclear. La actividad de la glucuroniltransferasa en los hepatocitos hace que la bilirrubina se conjugue con el glucurónido en el retículo endoplásmico liso para formar un compuesto hidrosoluble. Las acumulaciones en los tejidos de la bilirrubina y del glucurónido de bilirrubina producen ictericia. Varios procesos defectuosos en los hepatocitos pueden hacer que las enfermedades produzcan ictericia: un defecto en la capacidad de la célula para captar y absorber la bilirrubina (rectángulo 1); la incapacidad de la célula para conjugar la bilirrubina por una insuficiencia de la glucuroniltransferasa (rectángulo 2); o problemas en la transferencia y la excreción del glucurónido de bilirrubina en los canalículos biliares (rectángulo 3). Sin embargo, una de las causas más frecuentes de ictericia, no relacionada con la actividad del hepatocito, corresponde a la obstrucción del flujo biliar como resultado de cálculos biliares o tumores pancreáticos. Esto produce ictericia debida sobre todo a la acumulación del glucurónido de bilirrubina en los tejidos. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)



neurotransmisión mediada por opiáceos endógenos puede ser la responsable del prurito, en lugar del depósito de las sales biliares. Los trastornos en la producción biliar son la base para la formación de los cálculos biliares de colesterol. Sin embargo, como se menciona antes, frente a una colestasis significativa, a menudo están relativamente bien conservadas otras funciones del hepatocito. En el cuadro 14-6 se resumen los síndromes que ocasionan ictericia.

La hemólisis produce una hiperbilirrubinemia no conjugada debida a que se excede la capacidad hepática para captar y conjugarse la bilirrubina. El síndrome de Gilbert refleja un defecto genético en la conjugación de la bilirrubina. Por tanto, los hallazgos en la sangre y en orina difieren de lo observado en la ictericia hemolítica, incluso cuando la vía del metabolismo de la bilirrubina "se regresa" a un punto inicial similar. La obstrucción extrahepática de las vías biliares representa el otro extremo, en el cual se conserva completamente intacta la vía para la formación de la bilis, al menos al inicio. En la obstrucción aumenta la concentración de la bilirrubina urinaria debido a que el metabolito "estancado" se conjuga y se hace mucho más hidrosoluble que la bilirrubina sin conjugar, la cual se acumula por la hemólisis. La mayor parte de las variantes de la ictericia son por la disfunción hepática debida a lesión hepatocelular reflejan grados variables de traslape entre la hiperbilirrubinemia sin conjugar y la conjugada.

### B. Deterioro de la destoxificación farmacológica

Dos características de los mecanismos de destoxificación farmacológica tienen importancia clínica particular. Uno consiste en el fenómeno de la inducción enzimática. Se ha observado que la presencia en el torrente sanguíneo de cualquier fármaco de la larga lista de éstos inactivados por las enzimas de la fase I, incrementa la cantidad

y la actividad de estas enzimas en el hígado. Esta propiedad de inducción enzimática tiene sentido fisiológico (como una respuesta del cuerpo a la mayor necesidad de biotransformación), pero también puede tener efectos indeseables. Un paciente con consumo crónico de grandes cantidades de una sustancia metabolizada por las enzimas de la fase I (p. ej., etanol) inducirá grandes concentraciones de estas enzimas y, por tanto, acelerará el metabolismo de otras sustancias destoxificadas por las mismas enzimas destoxificantes (p. ej., los medicamentos anticonvulsivos o anticoagulantes y esto ocasionará concentraciones sanguíneas subóptimas de los fármacos).

Ya se ha mencionado un segundo fenómeno de importancia clínica en el metabolismo farmacológico a saber: que las reacciones de la fase I a menudo convierten compuestos relativamente benignos en otros más reactivos y, por tanto, más tóxicos. Normalmente, este incremento en la reactividad de los productos de la reacción de fase I sirve para facilitar las reacciones de la fase II y hacer más eficiente la destoxificación. Sin embargo, bajo ciertas condiciones en las cuales se detienen las reacciones de la fase II (p. ej., en la insuficiencia de glutatión por una nutrición inadecuada), la continuación de la actividad enzimática de fase I puede generar mayor lesión hepática. Esto se debe a que los productos de muchas reacciones de la fase I, en ausencia de glutatión, reaccionan con los componentes celulares y los lesionan. Tal lesión mata rápidamente al hepatocito.

Por tanto, los efectos combinados de ciertas circunstancias comunes y corrientes pueden hacer al individuo anormalmente susceptible a los efectos tóxicos de los fármacos. Por ejemplo, la combinación de actividad inducida de fase I (p. ej., como consecuencia del alcoholismo) con escasa actividad de fase II (p. ej., debida a escasas concentraciones de glutatión por privación

Cuadro 14-6. Datos de laboratorio útiles en el diagnóstico diferencial de la ictericia<sup>1</sup>

Tipo de ictericia	Sangre						Heces Color	Orina	
	Hct	Bilirrubina no conjugada (indirecta)	Bilirrubina conjugada (directa)	Fosfatasa alcalina	Amino-transferasa	Colesterol		Bilirrubina	Urobilinógeno
Hemolítica	↓	↑↑	N	N	N	N	N	NP	↑
Hepatocelular Síndrome de Gilbert	N	↑	N	N	N	N	N	NP	No ↓
Conjugación anormal	N	↑	N	N	N	N	N	NP	No ↓
Daño hepatocelular	N	↑	↑	No ↑	↑↑	N	N	↑	↑
Obstrucción Excreción defectuosa	N	N	N	N	N	N	N	↑	N
Colestasis intrahepática	N	N	↑	N	N	No ↑	Pálido	↑	↓
Obstrucción biliar extrahepática	N	N	↑↑	↑↑	No ↑	↑	Pálido	↑	↓

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology* 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.  
Clave: N = normal; NP = no presente en cantidades significativas debido a insolubilidad en agua; ↑ = incremento comparado con lo normal; ↓ = disminución comparada con lo normal.



**Cuadro 14-7. Alteraciones principales de la morfología hepática producidas por algunos fármacos y sustancias químicas usadas con frecuencia<sup>1</sup>**

Cambio morfológico principal	Tipo de agente	Ejemplo <sup>2</sup>
Colestasis	Esteroide anabólico Antitiroideo Antibiótico  Anticonceptivo oral Hipoglucemiante oral Tranquilizante Oncoterapéutico  Inmunosupresores Anticonvulsionante Bloqueador del canal del calcio  Inhibidor de la enzima Convertidora de angiotensina Antidepresivo	Metiltestosterona <sup>3</sup> Metirazol Estolato de eritomicina Nitrofurantoína Noretinodrel con mestranol Cloropropamida Cloropromazina <sup>3</sup> Esteroides anabólicos Busulfán Tamoxifén Ciclosporina Carbamazepina Nifedipina Verapamilo Captopril Enalapril Trazadona
Hígado graso	Antibiótico Anticonvulsionante Antiarrítmico Oncoterapéutico	Tetraciclina Valproico sódico Amiodarona Asparaginasa Metotrexato
Hepatitis	Anestésico Anticonvulsionante  Antihipertensor  Antibióticos  Diurético Laxante Antidepresor  Antiinflamatorio  Antifúngico  Antiviral  Bloqueadores de canales del calcio  Antagonista receptor de leucotrieno Antipsicótico	Halotano <sup>4</sup> Fenitoína Carbamazepina Lamotrigina Felbamato Metildopa <sup>4</sup> Captopril Enalapril Isoniazida <sup>4</sup> Rifampicina Nitrofurantoína Clorotiazida Oxifenisatina <sup>4</sup> Amitriptilina Imipramina Nefazodona Ventafaxina Ibuprofeno Indometacina Ketoconazol Fluconazol Ritonavir Efavirenz Nevirapina Zidovudina Dideoxinosina Nifedipina Verapamil Diltiazem Zafirlukast Clozapina
Mixto: hepatitis y colestasis	Inmunosupresores Hipolipemiente	Azatioprina Ácido nicotínico Lovastatina, atorvastatina, Otros inhibidores de la reductasa HMG-CoA

**Cuadro 14-7. Alteraciones principales de la morfología hepática producidas por algunos fármacos y sustancias químicas usadas con frecuencia<sup>1</sup> (continuación)**

Cambio morfológico principal	Tipo de agente	Ejemplo <sup>2</sup>
Tóxico (necrosis)	Hidrocarburo Metal Hongos Analgésico Solvente	Tetracloruro de carbono Fósforo amarillo <i>Amanita phalloides</i> Acetaminofén Dimetilformamida
Granulomas	Antiinflamatorio Antibiótico Inhibidor de la xantina oxidasa Antiarrítmico Anticonvulsivante	Fenilbutazona Sulfonamidas Alopurinol Quinidina Carmabazepina

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Isselbacher K *et al.* (editores): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. McGraw-Hill, 1994.

<sup>2</sup> Varios agentes causan más de un tipo de lesión hepática y aparecen bajo más de una categoría.

<sup>3</sup> Pocas veces relacionado con lesión primaria biliar similar a cirrosis.

<sup>4</sup> En ocasiones relacionado con hepatitis activa crónica o necrosis hepática en puente o cirrosis.

nutricional) puede ocasionar incremento en la generación de intermedios reactivos con una capacidad inadecuada para conjugarlos y detoxificarlos. Un ejemplo clásico de este fenómeno corresponde a la toxicidad del acetaminofén. Una dosis tan baja como 2.5 g de acetaminofén puede causar daño hepático significativo en personas muy susceptibles, mientras que las personas normales tienen la capacidad para detoxificar 10 g al día o más. El cuadro 14-7 lista los fármacos y las sustancias comunes causantes de cambios morfológicamente distinguibles en el hígado.

### C. Dinámica de las lipoproteínas y dislipidemias

La participación hepática en el metabolismo lipídico se ilustra mediante el defecto genético causante de la hipercolesterolemia familiar. En tales casos la falta de un receptor para LDL funcional hace al hígado incapaz de depurar el colesterol LDL del torrente sanguíneo, y esto genera un aumento notable del colesterol sérico, aterosclerosis y enfermedad de la arteria coronaria aceleradas. Los heterocigotos con un alelo normal del receptor para LDL pueden tratarse con fármacos (p. ej., inhibidores de la HMG-CoA reductasa) que inhiben la síntesis endógena del colesterol y, por tanto, regulan positivamente las concentraciones del receptor de LDL. Sin embargo, no se dispone de terapéutica eficaz para los homocigotos, ya que ellos carecen de receptores LDL normales. El trasplante hepático es una terapéutica eficaz para la hipercolesterolemia familiar homocigota, ya que proporciona un hígado genéticamente diferente con receptores LDL normales.

Dentro de las enfermedades hepáticas adquiridas, el colesterol sérico aumenta en la obstrucción de las vías biliares debido al bloqueo de la excreción biliar del colesterol; y disminuye en la cirrosis alcohólica intensa, en la cual la malabsorción de las grasas evita la ingestión de colesterol.

### D. Modificación en las funciones hepáticas de fijación y almacenamiento

La enfermedad hepática influye en la capacidad del hígado para almacenar diversas sustancias. Como resultado, los pacientes con enfermedad hepática tienen un mayor riesgo de desarrollar ciertos estados carenciales como las deficiencias de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub>. Ya que estas vitaminas se necesitan para la síntesis de DNA, la deficiencia origina anemia macrocítica (menor cifra de eritrocitos con un tamaño mayor de éstos que refleja la maduración nuclear anormal) y es un hallazgo frecuente en los pacientes con enfermedad hepática.

### Disminuciones en la síntesis y la secreción de proteínas plasmáticas

La importancia clínica de la síntesis y de la secreción de proteínas hepáticas deriva de la amplia diversidad de funciones llevadas a cabo por estas proteínas. Por ejemplo, ya que la albúmina es el principal generador de la presión oncótica plasmática, la hipoalbuminemia debida a la enfermedad hepática o de la insuficiencia nutricional se presenta con la formación de edema notable. Otras proteínas importantes sintetizadas y secretadas por el hígado incluyen los factores de la coagulación y las proteínas fijadoras de hormonas.

### Pérdida de las funciones protectora y depuradora

Una función protectora fundamental del hígado consiste en la participación de éste como filtro de la sangre proveniente del tracto gastrointestinal, mediante la cual diversas sustancias se retiran de la sangre porta antes de que ésta ingrese a la circulación sistémica.

### A. Depuración de bacterias y endotoxinas

La depuración de las bacterias a cargo de las células de Kupffer hepáticas constituye la línea de defensa fina

para mantener fuera de la circulación sistémica las bacterias provenientes del intestino. La pérdida de esta capacidad en la enfermedad hepática debida a derivación portosistémica, puede ayudar a explicar que las infecciones en los pacientes con enfermedad hepática intensa se conviertan con rapidez en sistémicas y desencadenen en sepsis.

### **B. Modificación en el metabolismo del amoníaco**

El deterioro de la capacidad hepática para destoxificar el amoníaco y convertirlo en urea da lugar a la encefalopatía hepática manifestada como estado mental alterado. Esto puede constituir una manifestación temprana de la hepatitis fulminante aguda con disfunción hepatocelular masiva, incluso antes del desarrollo de la máxima necrosis hepatocelular. Puede representar una etapa final en la enfermedad hepática progresiva crónica con disminución en la capacidad funcional del hepatocito. Más a menudo corresponde a una consecuencia del aumento en la carga de amoníaco en un paciente con función hepática marginal o con derivación portosistémica importante. Por tanto, la encefalopatía puede ser el primer signo de un nuevo sangrado gastrointestinal (generado de aumentos en las producciones de amoníaco y otros productos como consecuencia del desdoblamiento de la proteína alimentaria por los microorganismos del tracto gastrointestinal), o puede deberse simplemente al incremento en la ingestión de proteína (p. ej., una comida de hamburguesa con queso en un paciente cirrótico). Finalmente, el desarrollo de sepsis en estos pacientes se debe al incremento del catabolismo de proteínas endógenas y, por tanto, aumento en la producción de amoníaco frente a la menor capacidad para destoxificar el amoníaco por la enfermedad hepática. Por tanto, el desarrollo de encefalopatía en un paciente con enfermedad hepática crónica demanda la investigación de un posible sangrado gastrointestinal agudo, así como de una infección potencialmente catastrófica. En espera de los resultados de los estudios diagnósticos (p. ej., mediciones seriadas de hematócrito y cultivo de sangre, orina y líquido ascítico), el tratamiento se diseña para mejorar el estado mental mediante la disminución en la absorción del amoníaco y de otras sustancias nocivas a partir del tracto gastrointestinal. Con la administración del carbohidrato no absorbible lactulosa, cuyo metabolismo por los microorganismos crea un ambiente ácido, el amoníaco se atrapa en la luz intestinal del paciente, al igual que las especies cargadas de  $\text{NH}_4^+$ , y se excreta mediante la diarrea osmótica resultante. De esta manera se evita que la toxina ingrese a la circulación porta y el estado mental del paciente mejora gradualmente. La lactulosa también genera una selección de flora bacteriana intestinal que produce menos amoníaco.

Además, los aumentos en el amoníaco y en otros compuestos nitrogenados en la sangre pueden regular hacia arriba los receptores periféricos de productos endógenos similares a las benzodiazepinas. Estos efectos pueden contribuir a la modificación de la hemodinámica sistémica en la enfermedad hepática.

### **C. Modificación de la depuración hormonal en la enfermedad hepática**

Bajo condiciones normales el hígado retira del torrente sanguíneo la fracción de las hormonas esteroides no enlazadas a la globulina fijadora de hormona esteroide. Una vez capturados por los hepatocitos, estos esteroides se oxidan, conjugan y excretan en la bilis, y en ésta una parte ingresa a la circulación enterohepática. En la enfermedad hepática con derivación portosistémica significativa disminuye la depuración de las hormonas esteroides; se deteriora la extracción de la fracción enterohepática circulante; y se incrementa la conversión enzimática de los andrógenos a estrógenos (denominada aromatización periférica). El efecto neto consiste en el aumento de los estrógenos sanguíneos, lo cual, a su vez, modifica la síntesis y la secreción proteínicas en el hepatocito y la actividad microsómica del P450. Se incrementan las síntesis de algunas proteínas hepáticas, al tiempo que disminuyen las de otras. La actividad del P450 aumenta conforme el hígado intenta compensar parcialmente el incremento en las concentraciones sanguíneas de estrógeno mediante un aumento en el metabolismo. Por tanto, los pacientes masculinos con enfermedad hepática presentan supresiones gonaética e hipofisaria, así como feminización.

### **Equilibrio de sodio y agua**

Los pacientes con enfermedad hepática a menudo presentan anomalías y complicaciones renales, con mayor frecuencia retención de sodio y dificultad para excretar agua. Al parecer no está involucrada una lesión renal intrínseca, ya que los riñones de los pacientes con enfermedad hepática generalmente funcionan bien cuando son trasplantados a pacientes con hígados normales. En realidad, las anomalías renales asociadas con la enfermedad hepática son funcionales y tienen lugar debido a que la enfermedad hepática induce modificaciones en las presiones intravasculares, y quizá como consecuencia del incremento en las concentraciones de óxido nítrico o de la pérdida de factores todavía mal comprendidos secretados por el hígado o el endotelio. Mediante ciertos mecanismos homeostáticos el volumen intravascular se percibe como inadecuado cuando en realidad sólo está mal distribuido. En seguida se estimulan los mecanismos renales para las retenciones de sodio y agua con objeto de corregir lo que se ha interpretado como una depleción del volumen. En el cuadro 14-8 se resumen algunos de los factores que influyen en la retención renal de sodio en la enfermedad hepática. Los pacientes con enfermedad hepática intensa están en riesgo de desarrollar una insuficiencia renal relacionada con estas modificaciones hemodinámicas.



### **AUTOEVALUACIÓN**

17. ¿En qué circunstancias se presenta hipoglucemia en la enfermedad hepática?

### Cuadro 14-8. Factores que influyen sobre la retención renal de sodio en las enfermedades hepáticas<sup>1</sup>

#### Hormonales

- Aumento en la producción renal de endotelina
- Hiperaldosteronismo causado por disminución en su depuración por el hígado
- Disminución en la síntesis de angiotensina por el hígado
- Disminución en la depuración de renina y angiotensina II por el hígado
- Alteración del sistema caliceína-cinina
- Pérdida de factores natriuréticos humorales hepáticos
- Factor natriurético auricular
- Aumento de estrógenos en la sangre
- Prolactina
- Péptido intestinal vasoactivo
- Aumento en la producción periférica de óxido nítrico

#### Neurológicos

- Aumento en la actividad del sistema nervioso simpático

#### Hemodinámicos

- Alteraciones en el flujo sanguíneo intrarrenal
- Derivación portosistémica
- Hipoalbuminemia

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Epstein M: Functional renal abnormalities in cirrhosis: Pathophysiology and management. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2nd ed. Zakum D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

18. Mencionar tres consecuencias clínicas de la colestasis.
19. ¿En qué consisten los posibles factores precipitantes que deben investigarse en un paciente que desarrolla encefalopatía hepática con una enfermedad hepática crónica?
20. ¿En qué consisten los mecanismos mediante los cuales los defectos de la coagulación pueden ser consecuencia de la enfermedad hepática?
21. ¿Cuál es la explicación del hipogonadismo en los pacientes varones con enfermedad hepática?

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES HEPÁTICAS SELECTAS

### HEPATITIS AGUDA

La hepatitis aguda es un proceso inflamatorio que ocasiona muerte del hepatocito mediante necrosis o al desencadenar apoptosis (muerte celular programada). Una amplia variedad de entidades clínicas puede originar lesión global del hepatocito de inicio súbito. Alrededor del mundo, la hepatitis aguda se debe con mayor frecuencia a la infección con uno de los varios tipos de virus. Si bien estos agentes virales pueden identificarse, con base en las

propiedades antigénicas, mediante pruebas serológicas de laboratorio, causan padecimientos clínicamente similares. Otros agentes infecciosos menos frecuentes pueden generar en lesión hepática (cuadro 14-1). Algunas veces la hepatitis aguda también se debe a la exposición a fármacos (p. ej., isoniazida) o a sustancias tóxicas (p. ej., etanol).

### Presentación clínica

En la hepatitis aguda la severidad del padecimiento varía desde la asintomática y clínicamente no manifiesta, hasta la fulminante y mortal. La presentación de la hepatitis aguda puede ser muy variable. Algunos pacientes son relativamente asintomáticos, con alteraciones detectables sólo mediante estudios de laboratorio. Otros pueden tener gran variedad de síntomas y signos, entre los cuales se incluyen la anorexia, fatiga, pérdida de peso, náuseas y vómito, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, fiebre, esplenomegalia y ascitis. La extensión de la disfunción hepática también puede variar mucho y correlacionarse a grandes rasgos con la severidad de la lesión hepática. También es muy variable la extensión relativa de la colestasis respecto a la necrosis hepatocítica. En la figura 14-8 se ilustra la posible correlación de la hepatitis aguda, la hepatitis crónica y la cirrosis.

### Etiología

#### A. Hepatitis viral

Con frecuencia la hepatitis aguda se debe a uno de los cinco virus principales (cuadro 14-9): virus de la hepatitis A (VHA) (anteriormente hepatitis infecciosa o de corta incubación); virus de la hepatitis B (VHB) (antes hepatitis sérica o de larga incubación); virus de la hepatitis C (VHC) (una variante de la enfermedad denominada antes hepatitis no A-no B, o hepatitis posttransfusión); virus de la hepatitis D (VHD) (también denominado agente delta vinculado con el VHB); y virus de la hepatitis E (VHE) (otra variante de la hepatitis no A-no B causante de hepatitis epidémica en los países en vías de desarrollo).

El cuadro 14-9 resume las características importantes de estos agentes virales. Otros agentes virales capaces de producir hepatitis aguda, aunque con menor frecuencia, incluyen el virus de Epstein-Barr (causante de la mononucleosis infecciosa), el citomegalovirus, el virus de herpes simple, el virus de la rubéola y el virus de la fiebre amarilla. Un virus del DNA descubierto recientemente, el virus SEN, puede estar asociado con hepatitis aguda asociada con transfusión, no atribuible a otros virus. El VHA un virus de RNA pequeño, causa enfermedad hepática mediante la muerte directa de los hepatocitos y la respuesta inmunitaria del huésped a los hepatocitos infectados. El padecimiento se disemina por transmisión fecal-oral a partir de las personas infectadas. Si bien la mayor parte de los casos son leves, en ocasiones la hepatitis A puede causar insuficiencia hepática fulminante y necrosis hepatocelular masiva que ocasiona

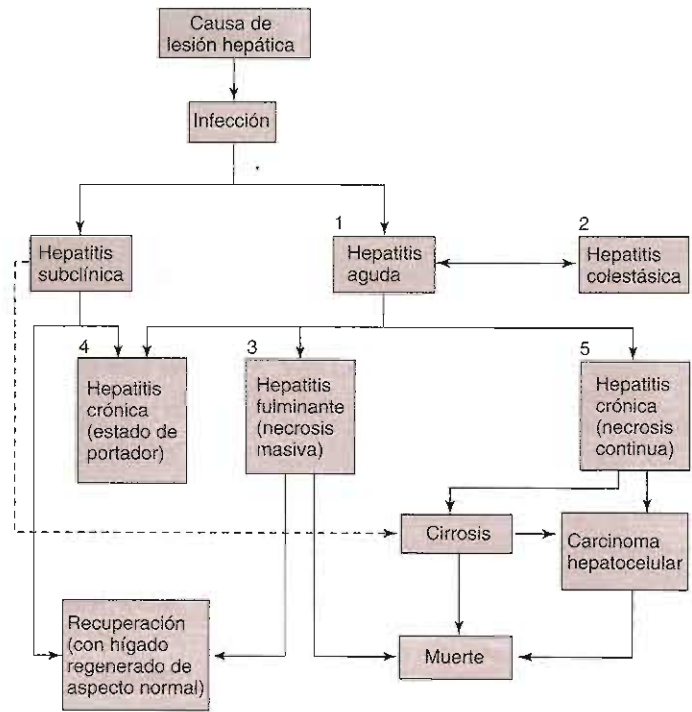


Figura 14-8. Síndromes clínicos asociados con hepatitis: hepatitis aguda 1), la cual a veces se acompaña con colestasias intrahepática 2). La hepatitis fulminante 3) se asocia con necrosis masiva y se acompaña de una alta tasa de mortalidad. La hepatitis viral crónica puede conducir a un estado de portador sin continuar 4) o continuado 5) la necrosis de los hepatocitos. La hepatitis crónica asociada con necrosis continua a menudo evoluciona hasta la cirrosis, mientras que aquella que sólo se asocia con el estado de portador, no. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

la muerte. Cualquiera que sea la severidad, los pacientes que se recuperan lo hacen por completo; no demuestran evidencia de enfermedad hepática residual y tienen anticuerpos que los protegen de la reinfección.

El VHB es un virus de DNA transmitido por contacto sexual o mediante el contacto con sangre infectada. Este virus no mata las células que infecta, u otros líquidos corporales. En vez de esto los hepatocitos infectados mueren casi exclusivamente como consecuencia del ataque por el sistema inmunitario después del reconocimiento de los antígenos virales en la superficie del hepatocito. Si bien la mayor parte de los casos de infección de hepatitis B permanece asintomática o genera sólo una enfermedad leve antes de la depuración del virus, una respuesta inmunitaria excesiva puede dar lugar a insuficiencia hepática fulminante. Incluso en un número menor de pacientes, típicamente aquellos con enfermedad aguda leve, la respuesta inmunitaria es inadecuada para depurar el virus por completo, y se desarrolla la hepatitis crónica.

El VHC, produce una variante de la hepatitis similar a la infección por el VHB, pero con una mayor proporción de casos (70 a 85%) que evolucionan a hepatitis crónica activa.

El VHD, conocido también como agente delta, consiste en un virus de RNA defectuoso que necesita las funciones colaboradoras del VHB para originar la infección. Por tanto, las personas infectadas crónicamente con el VHB están en mayor riesgo de infección por el VHD, en tanto que las personas vacunadas contra el VHB no están en riesgo. La infección por el VHD causa una variante

mucho más severa de hepatitis, desde el punto de vista de la proporción de casos fulminantes y en el porcentaje de casos que evoluciona a hepatitis crónica.

### B. Hepatitis tóxica

La mayor parte de los casos de enfermedad hepática inducida por medicamentos se presenta como hepatitis aguda, aunque algunos lo hacen como colestasis u otros patrones (cuadro 14-7). La incidencia de hepatitis inducida por medicamentos se ha elevado; el acetaminofén es la causa más común de hepatitis fulminante en EUA y el Reino Unido. Las toxinas hepáticas pueden subdividirse adicionalmente en aquellas por las cuales la toxicidad hepática es predecible y dependiente de la dosis para la mayoría de las personas (p. ej., acetaminofén) y por la cual se producen reacciones imprevisibles (idiosincrásicas) sin interrelación con la dosis. Los cuadros 14-10 y 14-11 resumen las especulaciones respecto de los mecanismos de la enfermedad hepática inducida por fármacos y relacionada con la dosis. Por el contrario, las reacciones de idiosincrasia a los fármacos pueden deberse a una predisposición genética en las personas susceptibles a ciertas vías del metabolismo farmacológico que generan intermedios tóxicos. Los ejemplos destacados de medicamentos que causan insuficiencia hepática aguda que se retiraron del mercado en EUA incluyen al bromfenac, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y al sulfato de troglitazona, una tiazolidinediona usada como medicamento sensibilizador de insulina en la diabetes mellitus. Otras tiazolidinedonas como rosiglitazona y pioglitazona no parecen tener la misma complicación,

Cuadro 14-9. Características de varios tipos de hepatitis viral<sup>1</sup>

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
<b>Presentación clínica</b>					
Inicio	Abrupto	Insidioso	Insidioso	Insidioso	Abrupto
Período de incubación					
Intervalo (días)	15 a 20	28 a 160	14 a 160		
Promedio (días)	30	8	50		40
<b>Síntomas</b>					
Artralgia, exantema	Rara	Común	Rara	Rara	Común
Fiebre	Común	Rara	Rara	Común	Común
Náuseas, vómito	Común	Común	Común	Común	Común
Ictericia					
En hepatitis A	Rara en niños	Más frecuente	Rara	Común	Común
<b>Datos de laboratorio</b>					
Duración del aumento de las enzimas hepáticas	Corta	Prolongada	Como la hepatitis B	Como la hepatitis B	
Tipos de virus	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
	Picornavirus	Hepadriavirus	Flavivirus	Virus defectuoso	No clasificado
<b>Pruebas serológicas</b>					
Antígeno	Sí	Sí	No	No	Sí
Anticuerpo	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Localización del virus</b>					
Sangre	Transitoria	Prolongada	Prolongada	Prolongada	¿Transitoria?
Heces	Sí	No	No	No	Sí
Otros sitios	?	Sí	?	?	?
<b>Pronóstico</b>					
Severidad de la enfermedad aguda	Leve	Moderada	Leve	Moderada a severa	Severa
Tasa de mortalidad	Baja (< 0.1%)	Baja (< 0.5%)	Ninguno (enfermedad aguda)	Alta (5%)	Moderado (+3%)
Hepatitis crónica	No	Sí	Sí	Sí	No
Portador crónico	No	Sí	Sí	Sí	No
<b>Asociada con malignidad</b>	No	Sí	Sí	Sí	No
<b>Transmisión</b>					
Oral	+	±	¿No?	¿No?	+
Percutánea	Rara	+	+	+	-
Sexual	+	+	-	+	?
Perinatal	-	+	±	-	?
Vacuna	Sí	Sí	No	No (vacunado contra VHB)	No

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Seeff LB: Diagnosis, therapy, and prognosis of viral hepatitis. En: *Hepatology A Textbook of Liver Disease*, Ed. Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

aunque se han recomendado pruebas rutinarias de transaminasas para aquellos que toman los medicamentos. Los inhibidores de reductasa HMG-CoA como atorvastatina, lovastatina y otros, se asocian con cifras elevadas de transaminasas en menos de 3% de pacientes y con pocos casos de insuficiencia hepática aguda.

El tiempo de evolución de la hepatitis aguda es muy variable. En la hepatitis A tipo la ictericia se observa en 4 a 8 semanas después de la exposición, mientras que en la hepatitis B la ictericia por lo general tiene lugar

entre las semanas 8 a 20 después de la exposición (Figura 14-9). Las hepatitis inducidas por fármaco o por toxina típicamente se presentan en cualquier momento durante, o poco después de la exposición y se resuelven con la interrupción del agente agresor. Por lo general éste es el caso en las reacciones idiosincrásicas y en las dependientes de la dosis.

Clásicamente, la hepatitis aguda se resuelve en 3 a 6 meses. La lesión hepática que continúa por más de 6 meses se define arbitrariamente como hepatitis crónica.

Cuadro 14-10. Reacciones medicamentosas idiosincrásicas y células que se afectan<sup>1</sup>

Tipo de reacción	Efecto sobre las células	Ejemplos de fármaco
Hepatoceleular	El efecto directo o producción por la unión enzima-fármaco ocasiona disfunción celular, disfunción de la membrana, respuesta citotóxica de células T	Isoniazida, trazodona, diclofenaco, nefazodona, venlafaxina, lovastatina
Colestasis	Lesión a la membrana canalicular y a los transportadores	Clorpromazina, estrógeno, eritromicina y sus derivados
Inmunoalérgica	La enzima-fármaco se unen en la superficie celular e inducen respuesta IgE	Halotano, fentoina, sulfametoxazol
Granulomatosa	Macrófagos, los linfocitos infiltran el lóbulo hepático	Diltiazem, medicamentos con sulfa, quinidina
Grasa microvesicular	Respiración mitocondrial alterada, la $\beta$ oxidación conduce a acidosis láctica y acumulación de triglicéridos	Didanosina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico, ácido valproico
Esteatohepatitis	Multifactorial	Amiodarona, tamoxifeno
Autoinmunitaria	Respuesta de linfocitos citotóxicos dirigida a los componentes de la membrana hepatocítica	Nitrofurantoina, metildopa, lovastatina, minociclina
Fibrosis	Activación de células en forma de estrella	Metotrexato, exceso de vitamina A
Colapso vascular	Causa lesión isquémica o hipóxica	Ácido nicotínico, cocaína, metileno-dioximetanfetamina
Oncogénesis	Promueve la formación de tumor	Anticonceptivos orales, andrógenos
Mixta	Lesión citoplásmica y canalicular, daño directo a los conductos biliares	Amoxicilina-clavulanato, carbamazepina, hierbas, ciclosporina, metimazol, troglitazona

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización, de Lee WM: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474.

sugiere, en ausencia de la exposición constante a un agente nocivo, que deben investigarse los mecanismos inmunitarios o de otro tipo.

## Patogénesis

### A. Hepatitis viral

Los agentes virales causantes de la hepatitis aguda infectan primero al hepatocito. Durante el periodo de incubación, la intensa replicación viral da lugar a la aparición de los componentes virales (primeramente antígenos, más tarde anticuerpos) en la orina, las heces y los líquidos corporales. A continuación aparecen la muerte de la célula hepática y una respuesta inflamatoria concomitante, seguidas por cambios en las pruebas de laboratorio de la función hepática y por la aparición de varios síntomas y signos de enfermedad hepática.

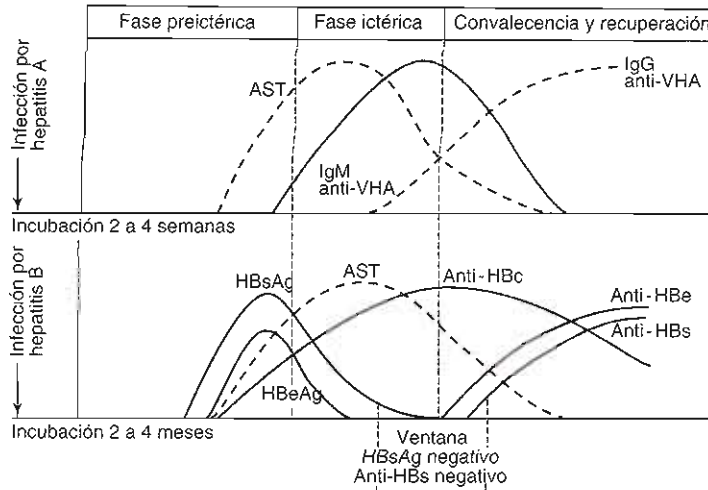
1. Lesión hepática: la respuesta inmunitaria del huésped tiene una participación importante, aunque todavía no comprendida, en la patogénesis de la lesión hepática. Por ejemplo, es probable que en la hepatitis B el virus no sea directamente citopático. En realidad existen portadores asintomáticos del VHB que tienen características histológicas y función hepática normales. Las respuestas inmunitarias celulares del huésped tienen una participación importante en la producción de la lesión celular hepática. Los pacientes con defectos en la inmunidad mediada por células tienen mayores probabilidades de permanecer infectados crónicamente con el VHB que para depurar la infección. Las muestras histológicas de pacientes con lesión hepática relacionada con VHB demuestran linfocitos junto a las células hepáticas necróticas. Se estima que los linfocitos T

citotóxicos se tornan sensibles para reconocer los antígenos virales de la hepatitis B (p. ej., cantidades pequeñas del HBsAg) y los antígenos del huésped en las superficies de las células hepáticas infectadas con el VHB.

Cuadro 14-11. Mecanismos sugeridos en las enfermedades hepáticas inducidas por fármacos<sup>1</sup>

Efecto	Ejemplo
Alteración de las propiedades físicas de las membranas	Estrógenos
Inhibición de las enzimas de las membranas (p. ej., $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa)	Metabolitos de la clorpromazina
Interferencia con procesos de captación hepática	Rifampicina
Deterioro de la función citoesquelética	Metabolitos de la clorpromazina
Formación de complejos insolubles en la bilis	Clorpromazina
Conversión a intermedios reactivos Electrólitos que producen modificaciones covalentes de las macromoléculas tisulares	Acetaminofén
Radicales libres que producen peroxidación de los lípidos	Tetracloruro de carbono
Ciclo redox con producción de radicales de oxígeno	Nitrofurantoina

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Bass NM, Ockner RK: Drug-induced liver disease. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2<sup>nd</sup> ed. Zakim D, Boyer JD (editors). Saunders, 1990.



**Figura 14-9.** Concentraciones séricas de anticuerpo y antígeno en las hepatitis A y B. (AST, aspartato aminotransferasa, un marcador de la lesión y la necrosis hepatocelulares; IgM anti-VHA, respuesta temprana de anticuerpo a la infección de la hepatitis A; IgG anti-VHA, respuesta tardía de anticuerpo a la infección de la hepatitis A; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B, un marcador de la expresión génica viral activa; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B, un marcador de infectividad.) Los anticuerpos a los antígenos de superficie o e (anti-HBs o anti-HBe) indican inmunidad. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

2. **Manifestaciones extrahepáticas:** los factores inmunitarios también pueden tener importancia en la patogénesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis viral aguda. Por ejemplo, en la hepatitis B un pródromo similar a la enfermedad del suero caracterizado por fiebre, erupciones urticarianas y angioedema, y artralgias y artritis parece estar relacionado con la lesión tisular mediada por complejo inmunitario. Durante el pródromo temprano los complejos inmunitarios circulantes están compuestos por una titulación alta del HBsAg acompañada por cantidades pequeñas del anticuerpo anti-HBs. Estos complejos inmunitarios circulantes se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos y activan la cascada del complemento. En los pacientes con artritis disminuyen las concentraciones séricas del complemento, y las proteínas del mismo se puede detectar en los complejos inmunitarios circulantes con HBsAg, anti-HBs, IgG, IgM, IgA y fibrina. La crioglobulinemia es un hallazgo frecuente en la infección crónica por hepatitis C.

Se cree que los factores inmunitarios tienen importancia en la patogénesis de algunas manifestaciones clínicas en los pacientes que se convierten en portadores crónicos del HBsAg después de una hepatitis aguda. Por ejemplo, en los pacientes que desarrollan glomerulonefritis con síndrome nefrótico, la investigación histopatológica demuestra el depósito del HBsAg, de las inmunoglobulinas y del complemento en la membrana basal glomerular. En los pacientes que desarrollan poliarteritis nudosa se han demostrado depósitos similares en las arterias afectadas de calibres pequeño y mediano.

### B. Hepatitis alcohólica

El etanol tiene efectos tóxicos directos e indirectos sobre el hígado, así como efectos sobre otros sistemas corporales. Los efectos directos pueden generarse por el incremento en la fluidez de las membranas biológicas y, de esta manera, en la alteración de las funciones celulares. Los efectos indirectos del etanol sobre el hígado en parte son del propio metabolismo. El etanol se oxida de manera secuencial primero a acetaldehído y luego a acetato con la generación de NADH y ATP. Como resultado de la gran proporción que se genera de NAD reducido respecto al oxidado, se inhiben las vías de la oxidación del ácido graso y de la gluconeogénesis, en tanto que se promueve la síntesis de ácido graso. El etanol también puede modificar de maneras cuantitativa y cualitativa el patrón de la expresión de genes en varios tejidos, pero en especial en el hígado y ocasionar alteración de la homeostasia y mayor susceptibilidad a otras toxinas. Éste y otros mecanismos bioquímicos pueden contribuir a las observaciones frecuentes de acumulación grasa en el hígado de los alcohólicos y de la tendencia al desarrollo de hipoglucemia en los alcohólicos en quienes el glucógeno hepático ha sido depletado por el ayuno. El metabolismo del etanol también afecta el hígado con la generación de acetaldehído, el cual reacciona con los grupos amino primarios para inactivar las enzimas, lo cual genera una toxicidad directa sobre el hepatocito en el cual se genera dicho acetaldehído. Además, las proteínas así modificadas pueden activar el sistema inmunitario contra los antígenos previamente tolerados como "propios".

Existe una variación considerable entre las personas respecto a la cantidad de etanol necesaria para producir



la lesión hepática aguda. No se ha determinado si los responsables de estas diferencias son factores nutricionales, genéticos o de otro tipo. En el cuadro 14-12 se listan los mecanismos considerados como responsables de la lesión hepática inducida por el etanol.

## Patología

En la hepatitis aguda no complicada los clásicos hallazgos histológicos consisten en: 1) degeneración y necrosis focales de la célula hepática, con desaparición del líquido y edema celular, y degeneración acidófila (células encogidas con citoplasma eosinófilo y núcleo picnótico); 2) inflamación de las regiones porta con infiltración por células mononucleares (linfocitos pequeños, células plasmáticas y eosinófilos); 3) prominencia de las células de Kupffer y de los conductos biliares; y 4) colestasis (detención del flujo biliar) con taponos de bilis. Es característico que si bien se altera el patrón de los cordones de hepatocitos, se conserva la estructura de reticulina.

**Cuadro 14-12. Mecanismos de la lesión del hepatocito por el alcohol<sup>1</sup>**

<b>Desorganiza la porción lipídica de las membranas celulares, lo que conduce a cambios de adaptación en su composición:</b>
Aumento de la fluidez y permeabilidad de las membranas
Deterioro del ensamblaje de glucoproteínas en las membranas
Deterioro de la secreción de glucoproteínas
Deterioro de la fijación y transporte de ligandos grandes
Formación de mitocondrias anormales
Deterioro del transporte de ligandos pequeños
Deterioro de enzimas fijas a membrana
Cambios adaptativos en la composición del lípidos que conducen a un aumento en la peroxidación lipídica
Exhibición anormal de antígenos sobre la membrana plasmática
<b>Altera la capacidad de las células hepáticas para enfrentarse a las toxinas ambientales:</b>
Induce enzimas metabolizantes xenobióticas
Inhibe de modo directo las enzimas metabolizantes xenobióticas
Induce deficiencia en los mecanismos protectores contra la lesión por metabolitos reactivos
Aumenta la toxicidad de O <sub>2</sub>
<b>La oxidación del alcohol produce acetaldehído, intermedio tóxico y reactivo:</b>
Inhibe la salida de proteínas del hígado
Modifica la síntesis hepática de proteínas en animales en ayuno
Altera el metabolismo de cofactores esenciales para la actividad enzimática, piridoxina, tolatol, colina, cinc, vitamina E
Altera el potencial de oxidación-reducción de las células del hígado
Induce desnutrición

Reproducido con autorización de Zakim D, Boyer TD, Montgomery C: Alcoholic liver disease. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2nd ed. Zakim D, Boyer JD (editores). Saunders, 1990.

La recuperación de la hepatitis aguda debida a cualquier causa se caracteriza histológicamente por la regeneración de los hepatocitos, con numerosas formas mitóticas y células multinucleadas, y por la restauración bastante completa de la arquitectura lobulillar normal.

En la hepatitis aguda se presenta con menos frecuencia (1 a 5% de los pacientes) una lesión histológica más intensa denominada necrosis hepática con "puentes" (también denominada necrosis subaguda, submasiva o confluyente). Se considera que los "puentes" tienen lugar entre los lóbulos debido a que la necrosis involucra grupos contiguos de hepatocitos, lo cual ocasiona grandes porciones de destrucción celular hepática y colapso de la estructura de la reticulina. Las zonas necróticas ("puentes") consisten en reticulina condensada, detritos inflamatorios y células hepáticas en degeneración, las cuales unen las zonas adyacentes porta o centrales, o pueden afectar lóbulos completos.

Rara vez en la necrosis hepática masiva o hepatitis fulminante (< 1% de los pacientes), el hígado se encoge y ablanda (atrofia amarilla aguda). El examen histológico revela necrosis hepática masiva en la mayor parte de los lóbulos, que origina colapso extenso y la condensación de la estructura de reticulina y las estructuras porta (conductos biliares y vasos).

La patología de la hepatitis alcohólica tiene ciertas diferencias con la de la hepatitis viral. Los rasgos patológicos específicos de la hepatitis alcohólica incluyen acumulación de hialina de Mallory e infiltración de leucocitos polimorfonucleares.

## Manifestaciones clínicas

### A. Hepatitis viral

La hepatitis viral aguda por lo general se manifiesta en tres fases: el pródromo, la fase icterica y la fase de convalecencia.

1. **Pródromo:** el pródromo se caracteriza por tres conjuntos de síntomas y signos: 1) constitucionales inespecíficos como malestar, fatiga y fiebre ligera; 2) gastrointestinales como anorexia, náuseas, vómito, modificación en los sentidos del olfato y del gusto (pérdida del gusto por el café o los cigarrillos), y molestia en el cuadrante superior derecho del abdomen (que refleja el crecimiento hepático), y 3) extrahepáticos como cefalea, fotofobia, tos, coriza, mialgias, erupción dérmica del tipo urticaria, artralgias o artritis (10 a 15% de los pacientes con VHB), y rara vez, hematuria y proteinuria.
2. **Fase icterica:** los síntomas constitucionales por lo general mejoran, aunque puede presentarse ligera pérdida de peso. En la colestasis intensa se presenta prurito. Continúa el dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen debido al crecimiento y la sensibilidad hepáticas, que se presentó en la fase prodrómica. En 10 a 20% de los pacientes se observa esplenomegalia.

La ictericia se puede observar como coloración amarilla en las escleróticas, la piel y las mucosas. La ictericia por lo general no se aprecia en el examen físico sino hasta que la bilirrubina sérica está por arriba de 2.5 mg/dL (41.75 μmol/L). La hiperbilirrubinemia

directa consiste en el aumento en la concentración de la bilirrubina conjugada del torrente sanguíneo. Su presencia indica que no hay deterioro en la capacidad de los hepatocitos para conjugar la bilirrubina, sino un defecto en la excreción de ésta en la bilis como resultado de la colestasis intrahepática o de la enfermedad poshepática obstructora de las vías biliares, con sobreflujo de bilirrubina conjugada al exterior de los hepatocitos y al interior del torrente sanguíneo.

Los cambios en el color de las heces (aclaramiento) y en el color de la orina (oscurecimiento) generalmente preceden a la ictericia evidente clínicamente. Esto refleja la falta de metabolitos de la bilirrubina en las heces como consecuencia de la interrupción en el flujo de la bilis. Los metabolitos hidrosolubles (conjugados) de la bilirrubina se excretan en la orina, en tanto que los metabolitos insolubles en agua se acumulan en los tejidos y dan origen a la ictericia. Obsérvese que en la mayor parte de los casos de hepatitis viral, el grado de daño hepático es lo bastante leve para que no se desarrolle ictericia.

Las equimosis sugieren coagulopatía, la cual puede deberse a la pérdida en la capacidad de absorción de la vitamina K a partir del intestino (producida por la colestasis), o a disminución en la síntesis de factores de la coagulación. Rara vez, la pérdida de la capacidad depuradora de los factores de la coagulación activados desencadena una coagulación intravascular diseminada. La coagulopatía en la cual el tiempo de protrombina puede corregirse mediante inyecciones de vitamina K, pero no con esta vitamina por vía oral, sugiere enfermedad colestática, ya que la captación de la vitamina K a partir del intestino depende del flujo de bilis. Cuando el tiempo de protrombina no puede corregirse con vitamina K por vías oral o parenteral, debe sospecharse la incapacidad para sintetizar polipéptidos de los factores de la coagulación (p. ej., debida a disfunción hepatocelular masiva). La corrección del tiempo de

protrombina con vitamina K por vía oral sola sugiere una insuficiencia nutricional más que enfermedad hepática como base de la coagulopatía.

Las pruebas de las concentraciones séricas de varias enzimas normalmente localizadas sobre todo dentro de los hepatocitos proporcionan una indicación de la extensión de la necrosis celular hepática. Por razones poco claras, quizá relacionadas con la polaridad de la célula hepática, ciertas variantes de la enfermedad hepática presentan típicamente aumentos desproporcionados de algunos parámetros. Así, en la hepatitis alcohólica, pero no en la hepatitis viral, la AST a menudo aumenta de modo desproporcionado respecto a la ALT (proporción o índice AST:ALT > 2.0). Una hipótesis es que esto se debe a deficiencia de piridoxina en los alcohólicos. De manera similar, en la colestasis la fosfatasa alcalina con frecuencia se incrementa desproporcionadamente respecto a la AST o a la ALT.

La medición de las titulaciones del antígeno y del anticuerpo son una manera conveniente de valorar un episodio de hepatitis aguda se debe a la infección viral. Además, toda vez que los anticuerpos IgM se originan tempranamente después de la exposición a los antígenos (es decir, poco después del inicio del padecimiento), la presencia de anticuerpos IgM contra el VHA o al antígeno central del VHB (HBcAg) es una fuerte evidencia de que el episodio de hepatitis aguda se debe a la infección viral correspondiente. Las titulaciones de los anticuerpos IgM disminuyen varios meses después del inicio del padecimiento, y los sustituyen los anticuerpos de la clase IgG, los cuales indican inmunidad a la recidiva de la infección por el mismo virus. La presencia del antígeno temprano de hepatitis B (HBcAg) correlaciona bien con un alto grado de efectividad (cuadro 14-13). Sin embargo, las pruebas más sensibles de DNA mostraron niveles bajos de DNA viral en la sangre de muchos que son negativos al HBcAg y que son, de este modo, aún infecciosos

Cuadro 14-13. Patrones serológicos comunes en la infección por hepatitis B<sup>1</sup>

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBcAg	Anti-HBe	Interpretación
+	-	IgM	+	-	Infección aguda por VHB, alta infectividad
+	-	IgG	+	-	Infección crónica por VHB, alta infectividad
+	-	IgG	-	+	Infección aguda tardía o crónica por VHB, baja infectividad
+	+	+	+/-	+/-	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípico (común) 2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (raro)
-	-	IgM	+/-	+/-	1. Infección aguda o VHB 2. Ventana anti-HBc
-	-	IgG	-	+/-	1. Portador de HBsAg de bajo nivel 2. Infección remota en el pasado
-	+	IgG	-	+/-	Recuperación de infección por VHB
-	+	-	-	-	1. Inmunización con HBsAg (después de la vacunación) 2. Infección previa remota antigua (?) 3. Falso positivo

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Dienstag DL, Wards JR, Isselbacher KJ: Acute hepatitis. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 12th ed. Wilson et al. (editores). McGraw-Hill, 1991.

En la necrosis hepática fulminante se presentan cambios sutiles o profundos en el estado mental. Se estima que la encefalopatía se relaciona en parte con la insuficiencia para detoxificar el amoniaco (lo cual normalmente acontece en la vía del ciclo de la urea). Es posible que no se metabolicen otros productos como el ácido  $\gamma$  aminobutírico (GABA). Si bien el amoniaco es una neurotoxina, queda poco claro si es el agente principal de la disfunción del SNC, o si los aumentos en las concentraciones sanguíneas de GABA (o de otros compuestos) pueden actuar de manera sinérgica para alterar el estado mental debido a la participación de este compuesto como un neurotransmisor inhibitorio importante.

Además de los cambios encefalopáticos debidos a la acumulación de toxinas, la insuficiencia hepática aguda se acompaña con encefalopatía debida al edema cerebral producido por el incremento en la presión intracraneana, quizá correlacionado éste con las modificaciones en la barrera hematoencefálica.

La disfunción renal puede complicar la insuficiencia hepática fulminante. Los pacientes afectados pueden desarrollar azoemia prerrenal cuando la velocidad de filtración glomerular disminuye secundaria a la depleción del volumen intravascular. Puede inducirse un estado de depleción del volumen intravascular mediante la combinación de la disminución en la ingestión, vómito y formación de ascitis. De no corregirse, este proceso puede dar lugar a la necrosis tubular aguda y a la insuficiencia renal aguda. Otras causas de disfunción renal en la insuficiencia hepática fulminante incluyen toxinas (p. ej., acetaminofén o intoxicación con *Amanita*), o síndrome hepatorenal. La creatinina sérica es una medida más precisa de daño renal que el nitrógeno ureico sanguíneo la insuficiencia hepática fulminante que se debe a una disminución de la producción de urea hepática. Otras complicaciones de esta insuficiencia incluyen disfunción cardiovascular por vasodilatación sistémica e hipotensión, edema pulmonar, coagulopatía, sepsis e hipoglucemia.

3. Fase de convalecencia: la fase de convalecencia se caracteriza por la desaparición completa de los síntomas constitucionales, pero con persistencia de las anomalías en las pruebas de función hepática. Los síntomas y los signos mejoran de modo gradual.



## AUTOEVALUACIÓN

22. Describir el intervalo de las presentaciones clínicas en la hepatitis aguda.
23. ¿Cuáles son los virus causantes de hepatitis?
24. ¿En qué consisten algunas de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis viral?
25. ¿Cuál es la base de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis viral?

## HEPATITIS CRÓNICA

La hepatitis crónica es una categoría de trastornos caracterizados por la combinación de necrosis celular hepática e inflamación de severidad variable, persistentes por más de seis meses. Puede deberse a infección viral, fármacos y toxinas, factores genéticos y metabólicos, o a causas desconocidas. La severidad varía desde un padecimiento asintomático estable caracterizado por sólo alteraciones en las pruebas de laboratorio, hasta un padecimiento severo y gradualmente progresivo que culmina en cirrosis, insuficiencia hepática y muerte. Con base en los hallazgos clínicos, de laboratorio y de biopsia, se puede valorar la hepatitis crónica con respecto a: 1) la distribución y severidad de la inflamación; 2) el grado de fibrosis y 3) la etiología, la cual tiene importantes implicaciones pronósticas. El cuadro 14-14 presenta un sistema de calificación simplificado para valorar biopsias hepáticas en caso de hepatitis crónica.

### Presentación clínica

Los pacientes pueden presentar fatiga, malestar, fiebre ligera, anorexia, pérdida de peso, ictericia leve intermitente, y hepatosplenomegalia ligera. Otros están asintomáticos al inicio y tardíamente en el curso de la enfermedad desarrollan las complicaciones de la cirrosis, entre las que se incluyen varices hemorrágicas, coagulopatía, encefalopatía, ictericia y ascitis. A diferencia de la hepatitis crónica persistente, algunos pacientes con hepatitis crónica activa, en particular quienes no de-

**Cuadro 14-14. Sistema de calificación simplificado para hepatitis crónica<sup>1</sup>**

#### 1. Grado

##### A. Inflamación porta y hepatitis de interfase

- 0 Ausencia o mínima
- 1 Sólo inflamación porta
- 2 Hepatitis de interfase localizada o leve
- 3 Hepatitis de interfase moderada o más extensa
- 4 Hepatitis de interfase severa y diseminada

##### B. Actividad lobulillar

- 0 Ninguna
- 1 Células inflamatorias, pero sin daño hepatocelular
- 2 Necrosis focal o apoptosis
- 3 Daño hepatocelular grave
- 4 El daño incluye puentes entre necrosis confluyente

#### 2. Etapa

- 0 Sin fibrosis
- 1 Fibrosis limitada a los trayectos portaes
- 2 Tabiques periportaes o periportal-porta, pero relaciones vasculares intactas
- 3 Fibrosis con estructura distorsionada, pero sin cirrosis evidente
- 4 Cirrosis probable o definitiva

<sup>1</sup> Reimpreso con autorización de Jevon GP; Grade and stage for chronic hepatitis. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:371. Con el amable permiso de Springer Science and Business Media.

muestran evidencia sérica de una infección previa por el VHB, presentan síntomas extrahepáticos como erupción cutánea, diarrea, artritis, o diversos trastornos autoinmunitarios (cuadro 14-15).

## Etiología

Ambos tipos de hepatitis crónica pueden deberse a infección con varios de los virus de la hepatitis (p. ej., hepatitis B con, o sin, sobreinfección por hepatitis D y hepatitis C); a diversos fármacos y sustancias tóxicas (p. ej., etanol, isoniazida, acetaminofén), a menudo en cantidades insuficientes para producir una hepatitis aguda sintomática; trastornos genéticos y metabólicos (p. ej., insuficiencia de la  $\alpha_1$  antitripsina— enfermedad de Wilson); o lesión de origen desconocido mediada inmunitariamente. El cuadro 14-1 resume las causas conocidas de hepatitis crónica. De 1 a 2% de las personas con hepatitis B aguda que no padecen otros trastornos conservan una infección crónica con VHB; el riesgo es mayor para los individuos inmunocomprometidos o jóvenes. Cerca de 66% de los que desarrollan la infección crónica tienen hepatitis crónica leve y 33% presentan la forma severa de la enfermedad (véase adelante). La superinfección con el VHD de un paciente con infección crónica por el VHB se acompaña con una tasa de desarrollo de hepatitis crónica activa mucho mayor que la observada en la infección de hepatitis B sola. La superinfección con hepatitis D de los pacientes con hepatitis B también se acompaña con gran incidencia de insuficiencia hepática fulminante. Por último, aproximadamente 70 a 85% de las personas con hepatitis C aguda postrans-

fusión o adquirida en la comunidad, desarrolla hepatitis crónica.

## Patogénesis

Se estima que muchos casos de hepatitis crónica se deben a un ataque mediado inmunitariamente sobre el hígado que ocurre debido a la persistencia de ciertos virus de la hepatitis, o después de la exposición prolongada a ciertos fármacos o sustancias nocivas (cuadro 14-16). En varios casos no se ha reconocido mecanismo alguno. La evidencia de que el trastorno está mediado inmunitariamente consiste en que las biopsias revelan inflamación (infiltración de linfocitos) en regiones características de la arquitectura hepática (p. ej., porta respecto a lobular). Además, en los pacientes con hepatitis crónica tienen lugar con mayor frecuencia diversos trastornos autoinmunitarios (cuadro 14-15).

### A. Hepatitis crónica posviral

En aproximadamente 5 a 10% de los casos de infección por el VHB y 70 a 85% de infección por hepatitis C la respuesta inmunitaria es inadecuada para depurar el hígado del virus, lo cual origina la infección persistente. La persona se convierte en portador crónico y produce el virus de modo intermitente, por lo cual permanece infectante para otros. Desde el punto de vista bioquímico con frecuencia se encuentra que estos pacientes tienen integrado el DNA viral al genoma de tal forma que se expresan anormalmente algunas proteínas virales con, o sin, producción de virus intactos. Los antígenos virales expresados en la superficie celular del hepatocito se relacionan con determinantes clase I del HLA, y desencadenan citotoxicidad linfocitaria y la hepatitis resultante. La intensidad de la hepatitis crónica depende en gran medida de la actividad de la replicación viral y de la respuesta a cargo del sistema inmunitario del huésped.

Con independencia del riesgo de evolución hasta cirrosis, la hepatitis B crónica predispone al paciente al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Permanece sin esclarecer si la infección por hepatitis B es el im-

**Cuadro 14-15. Trastornos autoinmunitarios y manifestaciones extrahepáticas relacionadas con hepatitis crónica activa<sup>1</sup>**

Tiroiditis
Tirototoxicosis (rara)
Hipotiroidismo
Anemia hemolítica autoinmunitaria
Poliartritis
Capilaritis
Glomerulonefritis
Trastornos pulmonares
Alveolitis fibrosante
Hipertensión pulmonar primaria
Amenorrea y otras anomalías menstruales
Colitis ulcerosa
Gammopatía monoclonal
Síndrome de hiperviscosidad
Liquen plano
Polimiositis
Uveítis

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Maddrey WC: Chronic hepatitis. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2nd ed. Zakim D, Boyer JD (editors). Saunders, 1990.

**Cuadro 14-16. Fármacos implicados en la etiología de la hepatitis crónica<sup>1</sup>**

Fármaco	Uso
Acetaminofén	Analgésico
Amiodarona	Antiarrítmico
Ácido acetilsalicílico	Analgésico
Etanol	Abuso
Isoniazida	Terapéutica antituberculosa
Metildopa	Antihipertensor
Nitrofurantoina	Antibiótico
Propiltiouracilo	Terapéutico antitiroideo
Sulfonamidas	Antibiótico

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Bass NM, Ockner JK: Drug-induced liver disease. En: *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 2nd ed. Zakim D, Boyer JD (editors) Saunders, 1990.

ciador o simplemente un promotor en el proceso de tumorigénesis.

### B. Hepatitis crónica alcohólica

La enfermedad hepática crónica en respuesta a algunos venenos o sustancias tóxicas puede representar el inicio de una predisposición genética subyacente al ataque inmunitario sobre el hígado. Sin embargo, en la hepatitis alcohólica los episodios repetidos de lesión aguda al final producen necrosis, fibrosis y regeneración, lo cual origina cirrosis (figura 14-10). Igual que en otras variantes de la enfermedad hepática, existe considerable variación en la extensión de los síntomas antes del desarrollo de la cirrosis.

### C. Hepatitis crónica idiopática

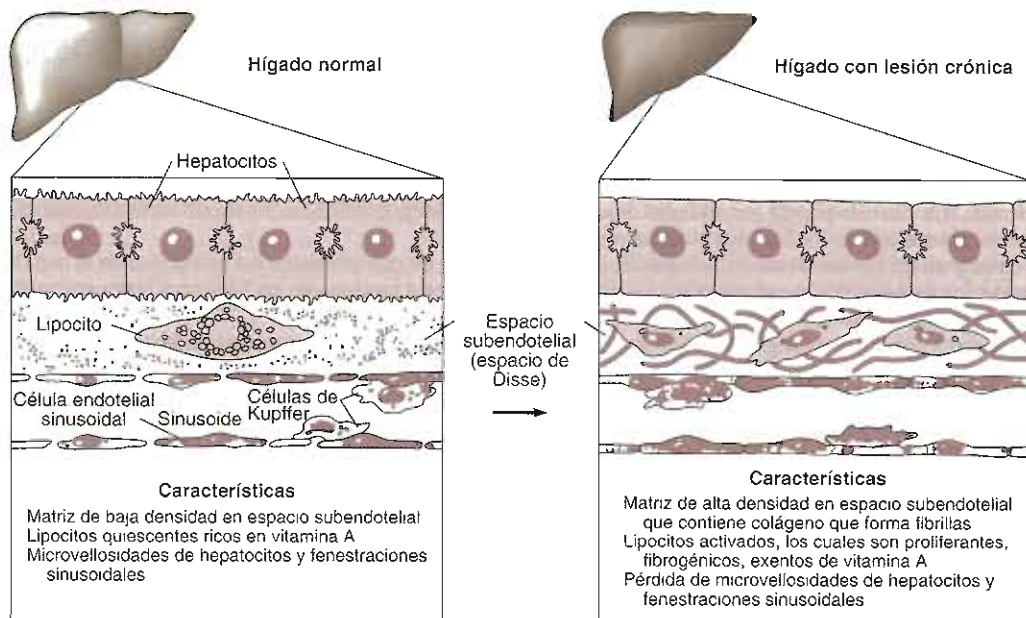
Algunos pacientes desarrollan hepatitis crónica activa en ausencia de datos de una hepatitis viral previa o de exposición a un agente nocivo (figura 14-11). Típicamente estos pacientes tienen evidencia sérica de inmunorregulación desordenada, que se manifiesta como hiperglobulinemia y autoanticuerpos circulantes. Casi 75% de estos pacientes son mujeres, y muchas presentan otros trastornos autoinmunitarios. Se sugiere vigorosamente una predisposición genética. Los pacientes con hepatitis crónica autoinmunitaria idiopática tienen mejoría histológica en la biopsia hepática después del tratamiento con corticoides sistémicos. Sin embargo, puede variar la respuesta clínica.

## Patología

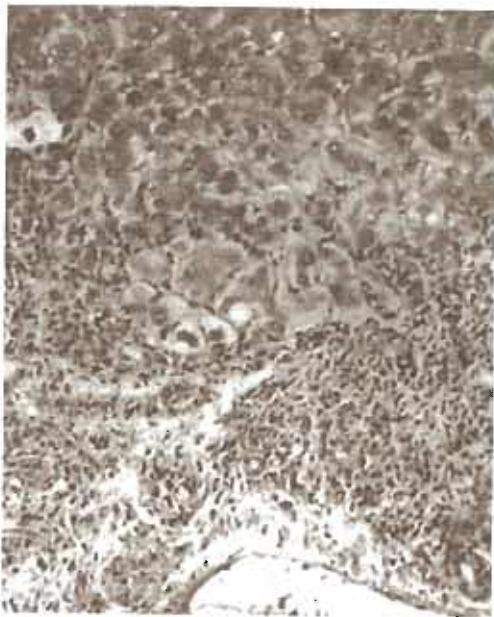
Todas las variantes de la hepatitis crónica comparten las características histopatológicas de: 1) infiltración inflamatoria de las regiones porta hepáticas con células mononucleadas, en especial linfocitos y células plasmáticas; y 2) necrosis de los hepatocitos en el interior del parénquima o inmediatamente adyacentes a las regiones porta (hepatitis periportal, o "necrosis fragmentaria").

En la hepatitis poco severa se conserva la arquitectura general del hígado. Desde el punto de vista histológico el hígado demuestra un infiltrado característico de linfocitos y células plasmáticas confinado a la triada porta, sin alteración de la placa limitante y sin evidencia de necrosis del hepatocito activa. Existe poca fibrosis, o ninguna, y por lo general circunscrita a la región porta; no hay signos de cirrosis. Las células hepáticas tienen una apariencia de "empedrado", lo cual indica la regeneración de los hepatocitos.

En la mayor parte de los casos severos de hepatitis crónica, las regiones porta se expanden y están densamente infiltradas por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas. En la periferia del lóbulo existe necrosis de los hepatocitos, con erosión de la placa limitante alrededor de las triadas porta (necrosis en "adoquín"; figura 14-11). Los casos más intensos también presentan evidencia de necrosis y fibrosis entre las triadas porta. Existe alteración de la arquitectura hepática normal por bandas de tejido cicatrizal y células inflamatorias que



**Figura 14-10.** Cambios en el espacio subepitelial hepático durante la lesión hepática fibrosante. Las modificaciones celular y de la matriz en el espacio de Disse constituyen eventos cruciales en la patogénesis de la fibrosis hepática. La activación de los lipocitos, caracterizada por la proliferación y el incremento en la fibrogenia, se acompaña con la sustitución de la matriz normal de baja densidad con una matriz de alta densidad. Es probable que estas modificaciones subyazcan, al menos en parte, en las pérdidas de las fenestraciones endoteliales (poros) y de las microvellosidades del hepatocito, clásicas de la lesión hepática crónica. (Reproducida con autorización Friedman SL: *The cellular basis of hepatic fibrosis*. *N Engl J Med* 1993;328:1828.)



**Figura 14-11.** Hepatitis crónica activa se muestra la marcada infiltración linfocitaria y la fibrosis de las regiones porta. Los linfocitos se extienden a través de la placa limitante hasta el interior de la porción periférica del lóbulos. Existe necrosis en desarrollo de los hepatocitos en la porción periférica del lóbulos (necrosis fragmentaria). (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

unen las regiones porta entre sí y con las regiones centrales (necrosis en puentes). Estos puentes de tejido conjuntivo evidencian la remodelación de la citoarquitectura hepática, una etapa fundamental en el desarrollo de la cirrosis. La fibrosis puede extenderse desde las regiones porta al interior de los lóbulos y aislar racimos de hepatocitos y envolver los conductos biliares. La regeneración de los hepatocitos se observa en las formas mitóticas, las células multinucleadas, la formación de rosetas y los seudolóbulos en regeneración. La evolución de la cirrosis es evidente con la fibrosis extensa y los nódulos de regeneración.

### Manifestaciones clínicas

Algunos pacientes con hepatitis persistente crónica son asintomáticos se identifican sólo en el curso de un examen sistemático de sangre; otros tienen un inicio insidioso de síntomas inespecíficos como anorexia, malestar y fatiga, o síntomas hepáticos como molestia o dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. La fatiga en la hepatitis crónica puede relacionarse con el cambio en el eje neuroendocrino hipotalámico-suprarrenal desencadenado por la modificación en la neurotransmisión opioidérgica. La ictericia, si acaso se presenta, por lo general es leve. Puede existir hepatomegalia ligeramente

dolorosa y en ocasiones esplenomegalia; en los casos severos se observan eritema palmar y telangiectasias en araña; otras manifestaciones extrahepáticas no son tan comunes. Por definición, están ausentes los signos de cirrosis y de hipertensión portal (como la ascitis, la circulación colateral y la encefalopatía). Los estudios de laboratorio demuestran incrementos de leves a moderados en las concentraciones de la aminotransferasa, la bilirrubina y la globulina séricas. La albúmina sérica y el tiempo de protrombina son normales hasta en los periodos tardíos de la evolución de la enfermedad hepática.

Es probable que las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica reflejen la participación de un trastorno inmunitario sistémico controlado genéticamente en la patogénesis de la hepatitis severa. El acné, hirsutismo y amenorrea pueden presentarse como un reflejo de los efectos hormonales de la enfermedad hepática crónica. Los estudios de laboratorio en los pacientes con hepatitis crónica severa son invariablemente anormales aunque en grados diversos. Sin embargo, estas alteraciones no se correlacionan con la intensidad clínica. Por tanto, las concentraciones séricas de la bilirrubina, fosfatasa alcalina y globulina pueden estar normales y las concentraciones de aminotransferasa sólo ligeramente aumentadas, al mismo tiempo que la biopsia hepática demuestra una hepatitis crónica intensa. Sin embargo, el incremento en el tiempo de protrombina generalmente refleja la intensidad de la enfermedad hepática.

Las complicaciones de la hepatitis crónica severa corresponden a la evolución hacia la cirrosis: varices sangrantes, encefalopatía, coagulopatía, hiperesplenismo y ascitis. Todo esto se debe en gran parte a la derivación portosistémica más que a la disminución en la reserva de hepatocitos (véase después).



### AUTOEVALUACIÓN

26. ¿En qué consisten las categorías de la hepatitis crónica basadas en los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática?
27. ¿Cuáles son las causas de la hepatitis crónica?
28. ¿En qué consisten las consecuencias de la hepatitis crónica?

## CIRROSIS

### Presentación clínica

La cirrosis consiste en una distorsión irreversible de la arquitectura hepática normal, caracterizada por lesión hepática, fibrosis y regeneración nodular. Las presentaciones clínicas de la cirrosis son una consecuencia de la disfunción hepatocelular progresiva y de la hipertensión portal (figura 14-12). Igual que en otras presentaciones de la enfermedad hepática, no todos los pacientes con cirrosis

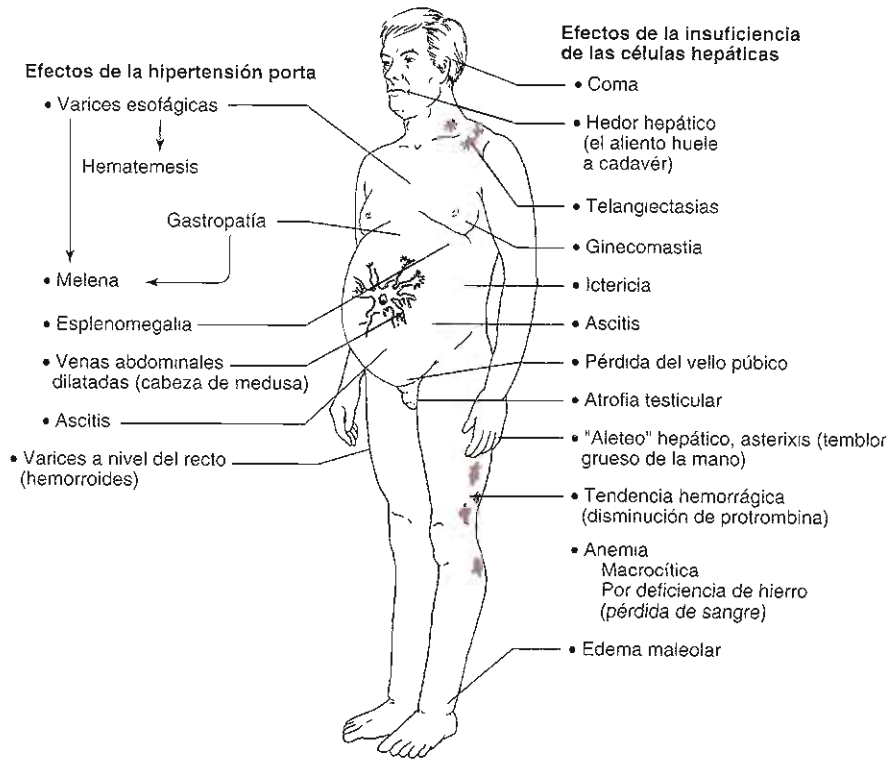


Figura 14-12. Efectos clínicos de la cirrosis hepática. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1998, por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

La cirrosis desarrolla complicaciones que pongan en peligro la vida. En realidad, en casi 40% de los casos de cirrosis, ésta se diagnostica en la necropsia de pacientes que no manifiestan signos evidentes de enfermedad hepática en etapa terminal.

### Etiología

En el cuadro 14-1 se listan las causas de la cirrosis. La lesión inicial puede deberse a una amplia variedad de procesos. Una característica esencial es que la lesión hepática no es aguda y autolimitada, sino crónica y progresiva. La causa más frecuente de cirrosis en EUA corresponde al abuso del alcohol. En otros países las causas más importantes son los agentes infecciosos (en particular los VHB y VHC). Otras causas incluyen la obstrucción biliar crónica, los trastornos metabólicos, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica y la cirrosis biliar primaria (autoinmunitaria).

### Patogénesis

En el desarrollo de la fibrosis hepática y, por tanto, en la patogénesis de la cirrosis están involucrados los incrementos o las modificaciones en las síntesis del colágeno

y de otros componentes del tejido conjuntivo o de la membrana basal. Un área importante de investigación es la participación de la matriz extracelular en la función celular, y los estudios recientes sugieren que ésta se encuentra involucrada en la modulación de las actividades en las células con las cuales están en contacto. Por tanto, la fibrosis puede afectar no sólo la física del flujo sanguíneo a través del hígado, sino también las funciones de las células en sí mismas.

Al parecer la fibrosis hepática tiene lugar en tres situaciones: 1) como una respuesta inmunitaria, 2) como parte de los procesos de cicatrización de las heridas, y 3) en respuesta a los agentes inductores de fibrogenesis primaria. El VHB y las especies de *Schistosoma* son buenos ejemplos de agentes productores de fibrosis sobre bases inmunitarias. Los agentes como el tetracloruro de carbono o la hepatitis A que atacan y matan los hepatocitos directamente son ejemplos de agentes productores de fibrosis como parte de la cicatrización de la herida. En las respuestas inmunitarias y en la curación de las heridas, la fibrosis se desencadena de manera indirecta mediante los efectos de las citocinas liberadas a partir de las células inflamatorias invasivas. Finalmente, ciertos agentes como etanol y hierro pueden producir fibrosis primaria mediante el incremento directo de la transcripción del gen del colágeno e

incrementar también la cantidad de tejido conjuntivo secretado por las células.

El responsable directo de todos estos mecanismos de incremento en la fibrogénesis pueden ser las células almacenadoras de grasa en el sistema reticuloendotelial hepático. Estas células, en respuesta a las citocinas, se diferencian de células quiescentes en las cuales se almacena la vitamina A en el interior de miofibroblastos, que pierden la capacidad para almacenar la vitamina A y se incorporan activamente a la producción de matriz extracelular. Al parecer la fibrosis hepática tiene lugar en dos etapas. La primera se caracteriza por un cambio en la composición de la matriz extracelular de un colágeno sin enlaces cruzados y no formadora de fibrilla a un colágeno más denso y sujeto a la formación de enlaces cruzados. En esta etapa la lesión hepática todavía puede revertirse. La segunda involucra la formación de enlaces cruzados en la colágena subendotelial, la proliferación de las células mioepiteliales y la distorsión de la arquitectura hepática con la aparición de nódulos de regeneración. Esta segunda etapa es irreversible. Las modificaciones en la composición de la matriz extracelular pueden mediar cambios en las funciones celulares de los hepatocitos y de otras células como los lipocitos (figuras 14-10 y 14-13). Por tanto, el cambio en el equilibrio del colágeno puede tener una participación crucial en el avance de la variante reversible a la irreversible en la lesión hepática crónica, al afectar también la función del hepatocito.

Aparte de los posibles efectos sobre la función del hepatocito, el aumento de la fibrosis modifica notablemente la naturaleza del flujo sanguíneo en el hígado y surgen complicaciones importantes que se comentarán después.

No se comprende bien la manera en la cual el alcohol produce enfermedad hepática crónica y cirrosis. Sin embargo, el abuso crónico del alcohol se acompaña con deterioros de la síntesis y la secreción proteínicas, lesión mitocondrial, peroxidación de los lípidos, formación de acetaldehído y las interacciones de éste con las proteínas celulares y con los lípidos de la membrana, hipoxia celular, y citotoxicidad mediada por célula y mediada por anticuerpo. Se desconoce la importancia relativa de estos factores en la producción de la lesión celular. El desarrollo de la enfermedad hepática en los alcohólicos crónicos también está influido por factores genéticos, nutricionales y ambientales (incluso la exposición simultánea a otras hepatotoxinas). Finalmente, la lesión hepática aguda (p. ej., por exposición al alcohol o a otras toxinas) de la cual una persona con un hígado normal pudiera recuperarse completamente, puede ser suficiente para producir descompensación irreversible (p. ej., síndrome hepatorenal) en un paciente con cirrosis hepática subyacente.

## Patología

Desde el punto de vista macroscópico el hígado puede ser grande o pequeño, pero siempre tiene una consistencia firme. La biopsia hepática es el único método para el diagnóstico definitivo de la cirrosis.

Desde el punto de vista histológico, todas las variantes de la cirrosis se caracterizan por tres hallazgos: 1) distorsión notable de la citoarquitectura hepática, 2) cicatrización debida a los incrementos en los depósitos de tejido fibroso y de colágeno, y 3) los nódulos en regeneración rodeados por tejido cicatrizal. El proceso se denomina cirrosis micronodular cuando los nódulos son pequeños.

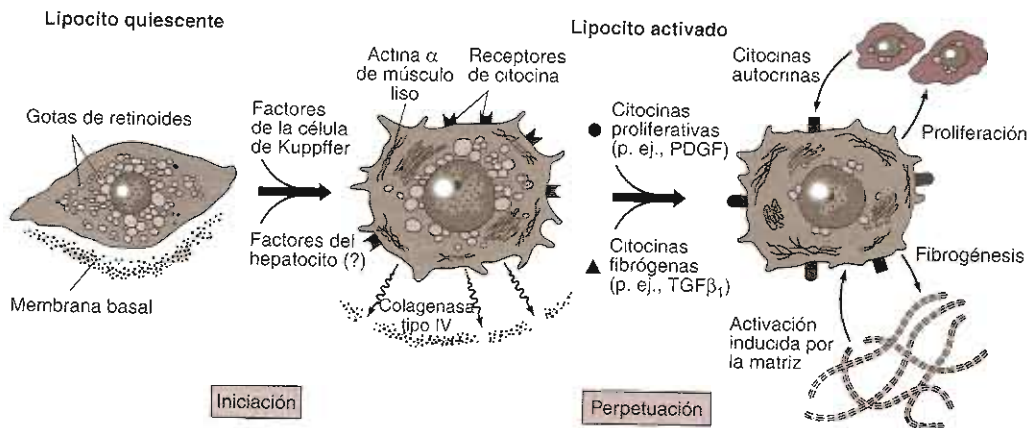


Figura 14-13. Modelo de la activación del lipocito. La evidencia actual sugiere que el proceso de la activación del lipocito consiste en una cascada que tiene lugar en al menos dos etapas. El inicio se caracteriza por crecimiento celular, la expresión de actina  $\alpha$  del músculo liso, y la producción de receptores de citocina; los estímulos desencadenantes pueden incluir factores paracrinos todavía no caracterizados provenientes de las células de Kupffer o de los hepatocitos, o de ambos. El inicio también puede incluir la destrucción temprana de la matriz extracelular mediante la secreción de colagenasa tipo IV a cargo de los lipocitos, lo cual da lugar a la sustitución final de éstos con colágeno formador de fibrilla. La perpetuación refleja los efectos subsiguientes de las citocinas proliferativas y fibrógenas sobre las células y el estímulo adicional en respuesta a la modificación de la matriz extracelular. (PDGF, factor del crecimiento derivado de la plaqueta; TGF $\beta_1$ , factor  $\beta_1$  del crecimiento transformado) (Reproducida con autorización de Friedman SL: *The cellular basis of hepatic fibrosis*. *N Engl J Med* 1993;328:1828.)



(< 3 mm) y de tamaño uniforme. En la cirrosis macronodular los nódulos son mayores de 3 mm y de tamaño variable. La cirrosis secundaria al consumo de alcohol habitualmente es micronodular, pero puede ser macronodular, o ambos, micro y macronodular. La cicatrización puede ser más intensa en las regiones centrales, o es posible que bandas densas de tejido conjuntivo unan las regiones porta y centrales.

Los hallazgos histopatológicos más específicos pueden ayudar a establecer la causa de la cirrosis. Por ejemplo, la invasión y la destrucción de los conductos biliares por granulomas sugieren una cirrosis biliar primaria (autoinmunitaria); los depósitos extensos de hierro en los hepatocitos y en los conductos biliares sugieren hemocromatosis; y la hialosis alcohólica y la infiltración con células polimorfonucleares sugieren cirrosis alcohólica.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la disfunción hepatocelular progresiva en la cirrosis son similares a las correspondientes a las hepatitis aguda o crónica, e incluyen síntomas y signos generales como fatiga, pérdida del vigor y pérdida de peso; síntomas y signos gastrointestinales como náuseas, vómito, ictericia y hepatomegalia dolorosa; y síntomas y signos extrahepáticos como eritema palmar, angiomas en araña, emaciación muscular, crecimiento de las glándulas parótida y lagrimal, ginecomastia y atrofia testicular en los varones, irregularidades menstruales en las mujeres, y coagulopatía.

Las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal incluyen ascitis, la derivación portosistémica, la encefalopatía, la esplenomegalia, y las varices esofágicas y gástricas con hemorragia intermitente (cuadro 14-17).

### A. Hipertensión portal

La hipertensión portal se debe a un aumento en la resistencia vascular intrahepática. El hígado cirrótico pierde la característica fisiológica de un circuito de baja presión para el flujo sanguíneo visto en el hígado normal. El incremento en la presión arterial dentro de los sinusoides se trasmite de manera retrógrada hasta la vena porta. Debido a que la vena porta carece de válvulas, este aumento de la presión se trasmite de manera retrógrada a otros lechos vasculares y causa la esplenomegalia, la derivación portosistémica y muchas de las complicaciones de la cirrosis comentadas antes.

### B. Ascitis

La ascitis consiste en la presencia de líquido en exceso en la cavidad peritoneal. En el examen físico, los pacientes con ascitis muestran incremento del volumen abdominal, a la percusión una onda líquida, peloteo del hígado rebotable y matidez a la percusión. Puede desarrollarse en los pacientes con padecimientos diferentes a la cirrosis hepática, entre los cuales se incluyen la desnutrición proteínico-calórica (debida a hipoalbuminemia) y el cáncer (debido a obstrucción linfática). En los pacientes

## Cuadro 14-17. Complicaciones de la cirrosis

### Causadas por hipertensión portal con derivación portosistémica

- Ascitis y aumento en el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea
- Aumento en el riesgo de sepsis
- Aumento en el riesgo de coagulación intravascular diseminada
- Esplenomegalia con trombocitopenia
- Encefalopatía
- Varices
- Sensibilidad a fármacos
- Deficiencia de ácidos biliares con malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles
- Hiperestrogenemia
- Hiperglucemia

### Causadas por pérdida de hepatocitos

- Hipoglucemia
- Coagulopatía por síntesis deficiente de factores de coagulación
- Edema periférico por hipoalbuminemia
- Coma hepático

### Otras complicaciones

- Síndrome hepatorenal
- Carcinoma hepatocelular
- Síndrome hepatopulmonar

con enfermedad hepática la ascitis se debe a hipertensión del sistema porta.

Tiene utilidad reconocer primero que la enfermedad hepática con formación de ascitis se presenta con una gran diversidad clínica. En un extremo está la hipertensión del sistema porta completamente compensada sin presencia de ascitis, debido a que el volumen de ascitis generado es menor que la capacidad del drenaje linfático peritoneal de aproximadamente 800 a 1 200 mL/día. En el otro extremo está el síndrome hepatorenal mortal típico, en el cual los pacientes con enfermedad hepática, generalmente con ascitis masiva, mueren por insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva. Al parecer el síndrome hepatorenal se precipita por una vasoconstricción renal intensa e inapropiada, y se caracteriza por una retención de sodio extrema del tipo de la azoemia prerrenal, pero en ausencia de una verdadera depleción del volumen (capítulo 16). Sin embargo, la presencia de ascitis clínicamente aparente en un paciente con enfermedad hepática se asocia con una pobre supervivencia de larga duración.

En el transcurso de los años se han propuesto varios mecanismos para tratar de explicar la ascitis. Ninguna hipótesis de la patogénesis explica con facilidad, por sí sola, todos los hallazgos, durante todo el tiempo, en el transcurso de la historia natural de la hipertensión portal. La hipertensión portal y la retención renal inapropiada de sodio son elementos importantes de todas las teorías. El resultado final de la ascitis ocurre cuando el exceso de fluido peritoneal excede la capacidad del drenaje linfático y ocasiona aumento en la presión hidrostática. Puede observarse entonces cómo el fluido destila visible-

mente desde los vasos linfáticos y se acumula en la cavidad abdominal como ascitis.

La hipótesis de subllenado y vasodilatación propone que el problema primario en la formación de ascitis es vascular, con reducción del volumen circulante que ocasiona la activación del sistema renina-angiotensina y la subsecuente retención de sodio renal. La clásica hipótesis del subllenado postula que la presión sinusoidal hepática elevada conduce al secuestro de la sangre en el lecho venoso esplénico. Esto origina un déficit de relleno de la vena central con desvío del volumen intravascular hacia los vasos linfáticos que, como la vena central, drenan el espacio de Disse. La hipótesis de la vasodilatación arterial periférica o esplénica añade la idea de que, con la derivación portosistémica, los productos vasodilatadores (p. ej., el óxido nítrico) que normalmente son depurados por el hígado, son en cambio entregados a la circulación sistémica donde causan vasodilatación arteriolar periférica, particularmente en el lecho arterial esplénico. La reducción en la resistencia vascular arterial (figura 14-4) se asocia con presiones de llenado central disminuidas, disminución de la perfusión arterial renal, vasoconstricción arterial renal refleja y aumento de resorción del sodio tubular renal. La retención de sodio expande el volumen intravascular, que exacerba la hipertensión veno-

sa porta. El desequilibrio entre la presión hidrostática oncótica en la vena porta causa ascitis. Aunque la hipótesis de vasodilatación esplénica es responsable de muchos de los hallazgos en la formación de ascitis, el uso de una derivación portosistémica intrayugular transhepática (DPIT) para descomprimir la vena porta en pacientes con ascitis proporciona un contraargumento. Debido al procedimiento, la vasodilatación arteriolar periférica parece aumentar (quizá por la derivación de los vasodilatadores como el óxido nítrico, que son eliminados normalmente por el hígado), sin embargo, la ascitis por lo general está aumentada en forma notable.

Aquellos que apoyan la hipótesis del sobreflujo han propuesto que la retención inapropiada de sodio por el riñón es el evento que inicia el desarrollo de la ascitis. Desde esta perspectiva la ascitis es la consecuencia del "sobreflujo" a partir de la expansión del volumen intravascular en el sistema porta. Pero, ¿qué desencadena la retención inapropiada de sodio por el riñón? Una posibilidad es que pueda existir un reflejo hepatorenal mediante el cual el incremento en la presión sinusoidal origina el aumento en el tono simpático o en la secreción de endotelina 1. Cualquiera de estas vías podría generar un grado inapropiado de vasoconstricción renal, disminución en

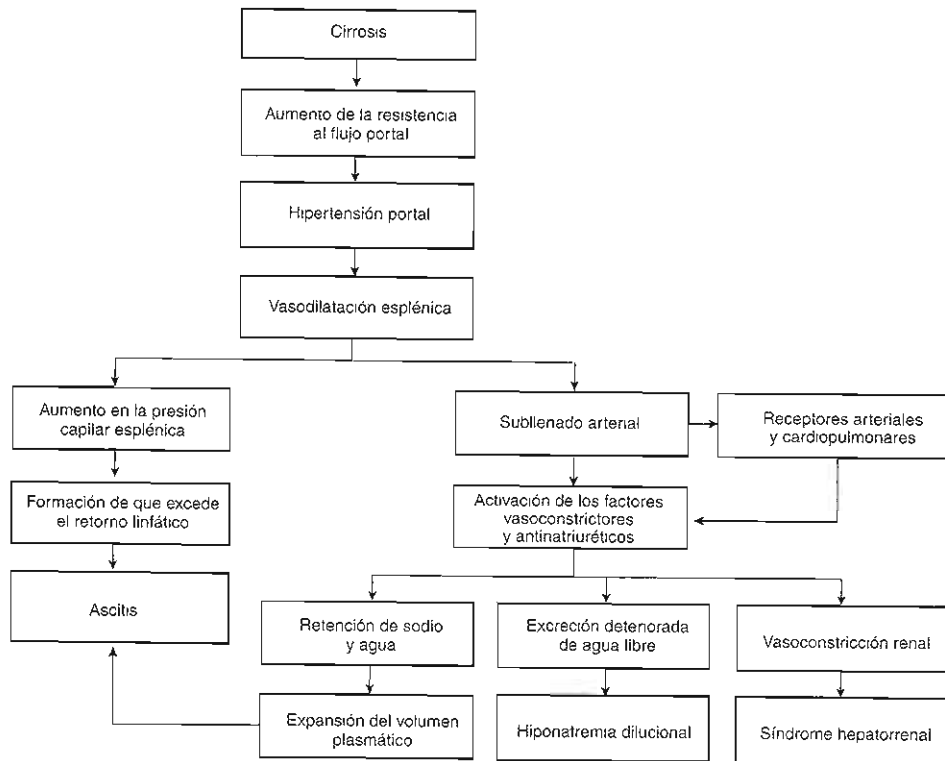


Figura 14-14. Mecanismo propuesto para la formación de ascitis en cirrosis a través de la hipótesis de vasodilatación esplénica. Esta hipótesis incorpora elementos de las teorías de subllenado y vasodilatación. (Reproducida, con autorización de Pines P: *Management of cirrhosis and ascites*. N Engl J Med 2004;350:1646.)

velocidad de filtración glomerular y, mediante retroalimentación tubuloglomerular (capítulo 16), retención de sodio. Obsérvese que la endotelina 1 es un vasoconstrictor renal y un estimulante de la secreción de adrenalina, la cual, a su vez, estimula la secreción de más endotelina 1. Opcionalmente, es posible que un producto todavía no identificado procedente del hígado enfermo interfiera con la acción del péptido natriurético auricular (ANP) en el riñón, o que en alguna otra vía tenga la responsabilidad de un incremento inapropiado en la retención renal del sodio. Los que apoyan la hipótesis del sobreflujo apuntan hacia el hecho de que muchos pacientes cirróticos tienen defectos de manejo del sodio en ausencia de ascitis y no tienen un aumento que se pueda medir en la actividad renina-angiotensina. Sin embargo, los estudios demostraron que la retención de sodio renal en estos pacientes se puede revertir por el uso de un antagonista receptor de angiotensina II.

Lo más probable es que múltiples mecanismos contribuyan al desarrollo de la ascitis y a la perpetuación, empeoramiento o mejoría de ésta en las diversas situaciones clínicas. Cualquiera que sean los eventos iniciales una vez totalmente establecido, muchos, si no todos los mecanismos descritos en la figura 14-14 tienen probabilidad de contribuir a la formación de ascitis.

### C. Síndrome hepatorenal

Hasta 10% de los pacientes con enfermedad hepática pueden desarrollar una forma poco comprendida de enfermedad renal llamada síndrome hepatorenal con un pronóstico muy malo. Este trastorno es distinto de la hiperazoemia prerrenal y de la necrosis tubular aguda. Se caracteriza por elevación progresiva en la creatinina sérica y disminución del volumen urinario. El síndrome hepatorenal tipo 1 es rápidamente progresivo, duplicando la concentración de creatinina sérica a una cifra mayor de 2.5 mg/dL en menos de dos semanas, mientras que el tipo 2 es de lenta evolución. El síndrome hepatorenal ocurre, de manera típica, en pacientes con ascitis tensa masiva y a menudo precipitado por intentos demasiado agresivos en la diuresis en el hospital o un episodio de peritonitis bacteriana espontánea. El síndrome hepatorenal se caracteriza por vasoconstricción severa de la circulación renal. La orina producida tiene un contenido muy bajo de sodio y ausencia de cilindros, similar a los hallazgos de la hiperazoemia prerrenal. Sin embargo, cuando se mide la presión venosa central el paciente no muestra deficiencia del volumen intravascular y el trastorno no responde a la hidratación con solución salina normal. Las alteraciones renales del síndrome hepatorenal parecen ser funcionales, ya que no se identifican cambios patológicos en el riñón y cuando se trasplanta un riñón de un paciente que muere por síndrome hepatorenal funciona bien en un paciente sin enfermedad hepática. Aún está por establecerse si esta forma de insuficiencia renal representa la pérdida de alguna hormona aún no identificada producida por el hígado que afecta los riñones o si es consecuencia de alguna combinación de efectos hemodinámicos locales que conducen a la hipoperfusión renal. Pequeños estudios no aleato-

rios que muestran alguna eficacia de los medicamentos vasoconstrictores (análogos de vasopresina o medicamentos  $\alpha$  adrenérgicos) combinados con albúmina para tratar el síndrome hepatorenal sugieren que los cambios hemodinámicos pueden ser la causa principal.

En los últimos años, se identificaron las funciones del óxido nítrico como segundo mensajero intracelular con efectos vasodilatadores sobre los lechos vasculares y de las endotelinas, péptidos sintetizados en el endotelio vascular que tienen propiedades vasoconstrictoras. Se propuso una explicación especulativa según la cual la retención de sal y agua de la cirrosis se explica por la vasodilatación arterial periférica mediada por el óxido nítrico combinada con la vasoconstricción renal mediada por el sistema nervioso simpático y la endotelina. En un caso extremo, estos mismos mecanismos podrían dar origen al síndrome hepatorenal.

### D. Hipoalbuminemia y edema periférico

El empeoramiento progresivo de la función hepatocelular en la cirrosis puede resultar en las disminuciones en las concentraciones de la albúmina y de otras proteínas séricas sintetizadas por el hígado. Conforme disminuyen las concentraciones de estas proteínas plasmáticas, disminuye la presión oncótica del plasma, y esto inclina el equilibrio de las fuerzas hemodinámicas hacia el desarrollo de edema periférico y ascitis.

Estos cambios hemodinámicos contribuyen adicionalmente a un estado ávido de retención de sodio a pesar de la sobrecarga corporal total de agua y sodio en el paciente cirrótico, demostrada mediante el urianálisis. El sodio sérico puede estar escaso por la retención de agua sobrepuesta debida a la liberación de hormona antidiurética desencadenada por los estímulos del volumen. Como consecuencia del aumento en la concentración de aldosterona en respuesta a la liberación de renina (y liberación de la angiotensina II) por los riñones, puede observarse una disminución del potasio sérico y una alcalosis metabólica, las cuales los riñones interpretan como depleción intravascular aferente.

### E. Peritonitis bacteriana espontánea

La peritonitis bacteriana espontánea consiste en el desarrollo de ascitis infectada en ausencia de un evento claro (como perforación intestinal) que pueda explicar el ingreso de microorganismos patógenos al espacio peritoneal. Los síntomas y los signos incluyen fiebre, hipotensión, dolor o sensibilidad abdominal, disminución o ausencia de ruidos intestinales, o inicio súbito de encefalopatía hepática, en un paciente con ascitis.

Los pacientes con un gran volumen de ascitis, o con líquido ascítico con muy escasas concentraciones de proteína, están en mayor riesgo de esta complicación. El líquido ascítico constituye un excelente medio de cultivo para diversos patógenos, entre los cuales se incluyen las *Enterobacteriaceae* (sobre todo *E. coli*), los estreptococos del grupo D (enterococos), *Streptococcus pneumoniae*, y los estreptococos *viridans*. El mayor riesgo en los pacientes con líquido ascítico escaso en proteínas puede deberse al menor grado de actividad osmótica del líquido.

Se desconoce la patogénesis exacta de la peritonitis bacteriana espontánea. La peritonitis puede presentarse debido a la siembra bacteriana del líquido ascítico en la vía de la sangre o de la linfa, o por bacterias que atraviesan la pared intestinal. Los microorganismos entéricos pueden ingresar a la sangre venosa porta en la vía de las colaterales portosistémicas, y sobrepasar el sistema reticuloendotelial hepático.

### F. Varices y sangrado gastroesofágicos

Conforme se impide el flujo sanguíneo a través del hígado, aumenta la presión venosa porta. En respuesta a este incremento en la presión venosa porta se presenta un engrosamiento de los vasos sanguíneos que anastomosan con la vena porta, como los de las superficies del intestino y del esófago inferior. Estos vasos engrosados se denominan varices. El examen físico puede poner de manifiesto el engrosamiento de los vasos hemorroidales y periumbilicales. Sin embargo, las varices gastroesofágicas tienen mayor importancia clínica, debido a la tendencia que presentan a la rotura. El sangrado masivo resultante a menudo pone en peligro la vida, ya que no es fácil taponar las varices en estos sitios. Es frecuente que en los pacientes cirróticos el sangrado gastrointestinal proveniente de varices o de otras fuentes (p. ej., úlcera duodenal, gastritis) se exacerbe por una coagulopatía concomitante (véase después).

### G. Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática se manifiesta por alternancias en las modificaciones del estado mental que se presentan como consecuencia de las descompensaciones avanzadas de la enfermedad hepática o de la derivación portosistémica (cuadro 14-18 para una lista de precipitantes frecuentes). Las alteraciones varían desde cambios sutiles en el estado mental hasta el embotamiento profundo o sopor. Los cambios en el patrón de sueño que empiezan con hiperinsomnio y progresan a la reversión del ciclo sueño-vigilia a menudo son un signo temprano. Los cambios cognitivos incluyen una variedad completa de anormalidades mentales que van desde confusión leve, apatía, agitación, euforia, inquietud e inversión del patrón día-noche de sueño, hasta somnolencia, confusión notable e incluso coma. Los cambios motores van desde un temblor fino, coordinación lenta y la asterixis, hasta la postura y la flacidez de descerebración. La asterixis es un fenómeno de silencio mioeléctrico intermitente manifestado por muchos grupos musculares e incrementado por la fatiga. Se demuestra mejor al pedir al paciente que flexione las muñecas con los dedos extendidos ("detener el tránsito") y en seguida observar un movimiento oscilante de los dedos. Se piensa que es debido a la disminución de la participación sensitiva en la formación reticular del encéfalo, lo que ocasiona lapsos transitorios en la postura. El edema cerebral, una característica concomitante importante en los pacientes con encefalopatía en la enfermedad hepática aguda, no se presenta en los pacientes cirróticos con encefalopatía.

Los precipitantes frecuentes de la encefalopatía corresponden al inicio del sangrado gastrointestinal, al

### Cuadro 14-18. Factores precipitantes frecuentes de encefalopatía hepática<sup>1</sup>

#### Aumento en la carga de nitrógeno

- Sangrado gastrointestinal
- Exceso de proteínas de la dieta
- Azoemia
- Estreñimiento

#### Desequilibrio electrolítico

- Hipopotasemia
- Alcalosis
- Hipoxia
- Hipovolemia

#### Fármacos

- Opiáceos, tranquilizantes, sedantes
- Diuréticos

#### Diversos

- Infección
- Cirugía
- Enfermedad hepática aguda sobrepuesta
- Enfermedad hepática progresiva

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Podolsky DK, Isselbacher KJ: Cirrosis of the liver. En: Harrison's Principles of Internal Medicine 12th ed. Wilson JF et al. (editors), McGraw-Hill, 1991.

aumento en la ingestión de proteína dietética, y al incremento en la tasa catabólica debido a infección (incluso a peritonitis bacteriana espontánea). De igual manera, debido al compromiso de la primera etapa en la depuración de los fármacos ingeridos, los pacientes afectados son muy susceptibles a los sedantes y a otros fármacos normalmente metabolizados en el hígado. Otras causas incluyen el desequilibrio electrolítico debido a diuréticos, vómitos, ingestión o suspensión de alcohol o procedimientos como DPIT.

Se comprende poco la patogénesis de la encefalopatía hepática. Uno de los mecanismos propuestos postula que la encefalopatía se debe a toxinas en el intestino como el amoníaco, derivadas de la degradación metabólica de la urea o de la proteína; a glutamina, derivada de la degradación del amoníaco; o a mercaptanos, provenientes de la degradación de los compuestos azufrados. Estas toxinas evaden los procesos de la detoxificación hepática debido a derivaciones anatómicas o funcionales y producen modificaciones en el estado mental. Los incrementos en las concentraciones de amoníaco, glutamina y mercaptanos se pueden demostrar en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de amoníaco y cefalorraquídeas de glutamina se correlacionan poco con la presencia y la intensidad de la encefalopatía.

De manera alterna puede existir un deterioro de la barrera hematoencefálica normal y esto dejar al SNC susceptible a diversos agentes nocivos. También se han encontrado incrementos en las concentraciones sanguíneas de otras sustancias, entre las que se incluyen los prod

tes metabólicos como los ácidos grasos de cadena corta y los metabolitos similares a las benzodiazepinas, de origen endógeno. De manera importante, algunos pacientes demuestran mejoría en la encefalopatía cuando se les trata con flumazenil, un antagonista del receptor de la benzodiazepina.

Un tercer mecanismo propuesto postula la participación del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del encéfalo. El GABA se produce en el intestino, y en la sangre de los pacientes con insuficiencia hepática se encuentran aumentos de esta sustancia.

Una cuarta propuesta postula que se presenta un aumento en el ingreso de aminoácidos aromáticos al SNC, lo cual causa el incremento de la síntesis de neurotransmisores "falsos" como la octopamina y en la menor síntesis de los neurotransmisores normales como la noradrenalina.

#### H. Coagulopatía

Los factores contribuyentes a la coagulopatía en la cirrosis incluyen la pérdida de la síntesis hepática de factores de la coagulación, algunos de los cuales tienen una vida media de unas cuantas horas. En estas circunstancias, una fuente de sangrado menor o autolimitada puede convertirse en masiva.

Los hepatocitos también están funcionalmente involucrados en la conservación de una cascada normal de la coagulación mediante la absorción de la vitamina K (una vitamina liposoluble cuya absorción depende del flujo de bilis), necesaria para la activación de algunos factores de la coagulación (II, VII, IX, X). Un signo ominoso de la gravedad de la enfermedad hepática consiste en el desarrollo de una coagulopatía que no responde a la vitamina K por vía parenteral, lo cual sugiere una síntesis deficiente de los factores de la coagulación, más que deterioro de la absorción de la vitamina K por malabsorción de la grasa. Finalmente, la pérdida de la capacidad hepática para retirar los factores de la coagulación activados y los productos de la degradación de la fibrina puede participar en el aumento de la susceptibilidad a la coagulación intravascular diseminada, un síndrome por consumo de factor de la coagulación que resulta en coagulación y sangrado simultáneos e incontrolables.

#### I. Esplenomegalia e hiperesplenismo

El crecimiento del bazo es una consecuencia del incremento en la presión venosa del sistema porta y de la ingurgitación subsiguiente del órgano. La trombocitopenia y la anemia hemolítica se presentan debido al secuestro de los elementos formes de la sangre por el bazo, en el cual normalmente se depuran conforme envejecen o se dañan.

#### J. Carcinoma hepatocelular

El carcinoma hepatocelular acontece en hasta 5% de los pacientes cirróticos cada año. Se han identificado varios factores etiológicos en el desarrollo de este tumor: 1) la transformación maligna aumenta en cualquier variante de la enfermedad hepática crónica. 2) El riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular se incrementa 100 veces en los portadores crónicos del VHB. 3) A las mi-

cotoxinas, metabolitos de los hongos saprófitos, se les conoce como carcinógenos hepáticos y se ha propuesto que actúan de manera sinérgica con la cirrosis y la infección por el VHB para incrementar el riesgo de cáncer de la célula hepática. 4) Mediante estudios experimentales se ha implicado a los factores hormonales. Se sabe que el tumor tiene predominancia masculina.

#### K. Complicaciones pulmonares

Hasta 33% de los pacientes con cirrosis descompensada tiene problemas asociados con la oxigenación. El síndrome hepatopulmonar se relaciona con insuficiencia hepática avanzada, hipoxemia y derivación intrapulmonar debido a vasodilatación. No se conoce la causa de la vasodilatación, pero se cree que están implicadas sustancias como el ácido nítrico, la endotelina y el ácido araquidónico. Como resultado de la incompatibilidad de la ventilación-perfusión, a menudo los pacientes presentan platipnea, disnea que empeora en posición erguida. El trasplante de hígado conduce a la resolución del síndrome hepatopulmonar. Sin embargo la hipertensión pulmonar afecta a algunos pacientes con insuficiencia hepática avanzada y es una contraindicación para el trasplante de hígado.

#### L. Manifestaciones diversas

Otros hallazgos en la exploración física de los pacientes con cirrosis incluyen angiomas en araña (vasos sanguíneos prominentes que se localizan en la piel, sobre todo de la cara y el tronco), contracturas de Dupuytren (fibrosis de la fascia palmar), atrofia testicular, ginecomastia (crecimiento del tejido mamario en los varones), eritema palmar, crecimiento de las glándulas lagrimales y parotídeas y disminución en el vello axilar y púbico (figura 14-12). Estos hallazgos son consecuencia del exceso de estrógeno por la disminución en la depuración de los estrógenos endógenos en el hígado enfermo, aunado con la disminución en la síntesis hepática de globulina que atrapa hormonas esteroideas. Estos dos mecanismos hacen que los tejidos reciban concentraciones de estrógenos mayores a las normales. Además, una vida media más prolongada de los andrógenos permite un mayor grado de aromatización periférica (conversión a estrógenos en el tejido adiposo, folículos pilosos), lo que aumenta aún más los efectos similares a los estrogénicos en pacientes con cirrosis. En caso de colestasis crónica puede haber xantomas en los párpados y superficies extensoras de los tendones de muñecas y tobillos, como ocurre con la cirrosis biliar primaria. Por último, el desgaste muscular marcado y caquexia de la cirrosis tal vez sean reflejo de la disminución en la síntesis hepática de carbohidratos, lípidos y aminoácidos.



#### AUTOEVALUACIÓN

29. ¿En qué consisten las características que definen la cirrosis?

30. ¿Cuáles son las tres categorías de la fibrosis hepática? Mencionar un agente causante de cada una.
31. ¿En qué consisten las dos etapas propuestas en el desarrollo de la cirrosis?
32. ¿En qué estriban algunas de las vías por las cuales el alcohol puede lesionar al hígado?
33. ¿En qué consisten las principales manifestaciones clínicas de la cirrosis?
34. Sugerir una hipótesis razonable para explicar la patogénesis de cada una de las manifestaciones clínicas principales de la cirrosis.



## CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 49

Un varón de 28 años de edad que emigró hace poco de las Filipinas tuvo resultados positivos en una prueba cutánea de tuberculosis en la clínica. La radiografía torácica no mostraba datos de tuberculosis activa y negó todos los síntomas de esta infección, incluida la pérdida de peso, tos y transpiración nocturna. Para prevenir la enfermedad futura, se recomendó la administración diaria de isoniazida durante los nueve meses siguientes. Dos semanas después de iniciar el tratamiento, el paciente refirió fatiga progresiva, episodios intermitentes de náuseas y dolor abdominal. También notó que su orina se oscureció y las heces tenían un color claro. Su hermana detectó la aparición gradual de un tono amarillento en sus ojos y piel. Las pruebas sanguíneas mostraron un aumento importante en la bilirrubina y aminotransferasas séricas. Se suspendió la isoniazida, con lo que los síntomas cedieron y los parámetros de laboratorio se normalizaron.

### Preguntas

- A. Describir los subtipos de hepatitis tóxica.
- B. ¿Cuáles son los hallazgos físicos típicos durante una hepatitis aguda no complicada?
- C. ¿Cuál es la patogénesis de la ictericia clínica de este paciente?

### CASO 50

Un varón de 44 años de edad está preocupado por los resultados anormales obtenidos en las pruebas de función hepática para su examen médico previo a una contratación hace seis meses. Los valores de aminotransferasas séricas eran dos veces más altos

de lo normal en ese momento y permanecieron sin cambios cuando se repitió la prueba. Al profundizar en el interrogatorio niega consumo regular de alcohol, pero declara que solía inyectarse heroína. En la actualidad, refiere cierta fatiga, pero dice que por lo demás se siente bien. Su médico de atención primaria solicita pruebas serológicas, las cuales muestran HBsAg positivo, anti-HBs negativo e IgG anti-Hbc positiva. Las pruebas de anti-VHD y antiVHC son negativas.

### Preguntas

- A. Con base en estas pruebas de antígenos y anticuerpos, ¿cuál es el diagnóstico de este paciente?
- B. ¿Qué porcentaje de pacientes con hepatitis B aguda permanecen con infección crónica por VHB? De esos pacientes, ¿cuántos desarrollan la enfermedad crónica activa? ¿Cuáles son las complicaciones significativas de la infección crónica activa?
- C. ¿Cuál es la importancia de la infección agregada de hepatitis D?
- D. ¿Qué evidencia existe que apoye el daño mediado por mecanismos inmunológicos en la hepatitis crónica activa?

### CASO 51

Un paciente masculino de 63 años de edad con una larga historia de consumo de alcohol se presenta con su nuevo médico de atención primaria con antecedente de aumento en el perímetro abdominal desde hace seis meses. También notó la aparición fácil de equimosis y fatiga creciente. Niega antecedentes de sangrado gastrointestinal. Aún bebe 3 o 4 cócteles cada noche, pero dice que intenta disminuirlos. La exploración física muestra un paciente caquéctico con una edad aparente mayor a la que declara. La presión arterial es 108/70 mm Hg. Las escleróticas no muestran ictericia. Las venas de su cuello están planas y la exploración torácica revela ginecomastia y múltiples angiomas en araña. Los datos notables en la exploración abdominal incluyen abdomen protuberante con una onda de líquido detectable, matidez cambiante y crecimiento del bazo. El borde hepático es difícil de apreciar. Tiene ligero edema con godete en los pies. Los estudios de laboratorio muestran anemia, trombocitopenia ligera y prolongación del tiempo de protrombina. El ultrasonido abdominal confirma el hígado encogido, heterogéneo, consistente con cirrosis, ascitis significativa y esplenomegalia.

### Preguntas

- A. Describir los posibles mecanismos de la cirrosis inducida por alcohol.
- B. ¿Cuál es el mecanismo propuesto para la hipertensión portal y cómo afecta al desarrollo de ascitis?
- C. Existen alteraciones hematológicas importantes. ¿Cómo podrían explicarse?

## REFERENCIAS

## Generales

- Colquhoun SD *et al.*: The pathophysiology, diagnosis, and management of acute hepatic encephalopathy. *Adv Intern Med* 2001;46:155.
- Falck-Ytter Y *et al.*: Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17.
- Kanzler S, Galle RP: Apoptosis and the liver. *Semin Cancer Biol* 2000;10:173.
- Sherlock S, Dooley J: *Diseases of the Liver and Biliary System*, 11 th ed. Blackwell, 2002.
- Walsh K, Alexander G: Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 2000;76:280.

## Enfermedad hepática aguda

- Chitturi S, George J: Hepatotoxicity of commonly used drugs: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antihypertensives, anti-diabetic agents, anticonvulsants, lipid-lowering agents, psychotropic drugs. *Semin Liver Dis* 2002;22:169.
- Gale EA: Lessons from the glitizones: a story of drug development. *Lancet* 2001;357:1870.
- Johnston DE: Special considerations in interpreting liver function tests. *Am Fam Phys* 1999;59:2223.
- Lee WM: Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis* 2003;23:217.
- Ryder SD, Beckingham JJ: Acute hepatitis. *BMJ* 2001; 322:151.
- Sass DA, Shakil AO: Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1195.

## Enfermedad hepática crónica

- Bonkovsky HL, Mehta S: Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:159.
- Diao J, *et al.*: X protein of hepatitis B virus modulates cytokine and growth factor related signal transduction pathways during the course of viral infections and hepatocarcinogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001;2:189.
- Jevon GP: Grade and stage in chronic hepatitis. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:372.
- Lauer GM, Walker BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41.
- Perrillo RP: Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology* 2001;120:1009.
- Rehermann B: Interactions between the hepatitis C virus and the immune system. *Semin Liver Dis* 2000;20:127.
- Walsh K, Alexander GJ: Update on chronic viral hepatitis. *Postgrad Med J* 2001;77:498.

## Cirrosis

- Arroyo V, Jiménez W: Complications of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl): 157.
- Bosch J, García-Pagán JC: Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):141.
- Gines P *et al.*: Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646.
- Hegab AM, Luketic VA: Bleeding esophageal varices. How to treat this dreaded complication of portal hypertension. *Postgrad Med* 2001;109:75.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN  
NORMALES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

## ANATOMÍA

El páncreas es un órgano sólido, larval, de forma alargada en la pared abdominal posterior y es el epigastro más lateralmente situado al retroperitoneo firme. Su corte transversal y la primera y segunda varices similares. Por tanto, el dolor de las pancreatitis agudas o crónicas se sitúa en la profundidad de la región epigástrica y con frecuencia irradiado a la espalda.

## HISTOLOGÍA

El páncreas exocrino consta de un tipo de células acinares que forman y sirven de conductos. Los acinos de Langerhans del páncreas endocrino consisten en conglomerados de unas células distintas de células acinares entre las células.

✓ Cada célula pancreática está rodeada por células células acinares que rodean un núcleo (figura 15-21). Las células acinares sintetizan y secretan enzimas. El

## Trastornos del páncreas exocrino

Stephen J. McPhee, MD

El páncreas es una glándula con funciones exocrinas y endocrinas. El páncreas exocrino contiene ácidos secretadores de jugo pancreático hacia el duodeno a través de los conductos pancreáticos (figura 15-1). El jugo pancreático contiene diversas enzimas, algunas de las cuales se elaboran primero en forma inactiva. Una vez activadas, estas enzimas ayudan a digerir el alimento y preparan a éste para la absorción en el intestino. Los trastornos que interfieren con la actividad enzimática normal del páncreas (insuficiencia pancreática) producen mala digestión de las grasas y esteatorrea (heces grasas). La disfunción del páncreas exocrino es resultado de la inflamación (pancreatitis aguda, pancreatitis crónica), de una neoplasia (carcinoma pancreático), o de la obstrucción de los conductos con cálculos o moco anormalmente viscoso (fibrosis quística).

El páncreas exocrino está compuesto por los islotes de Langerhans. Los islotes se distribuyen en todo el páncreas y contienen varias células diferentes productoras de hormonas. Las células de los islotes elaboran hormonas como la insulina, la cual tiene importancia en la absorción, almacenamiento y metabolismo de los nutrientes. La disfunción del páncreas endocrino produce diabetes mellitus (capítulo 18).

En algunos pacientes se presentan simultáneamente disfunciones del páncreas exocrino y endocrino.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

#### ANATOMÍA

El páncreas es un órgano sólido localizado de forma transversal en la pared abdominal posterior y en el epigastrio. Está firmemente unido al retroperitoneo frente a la aorta abdominal y la primera y segunda vértebras lumbares. Por tanto, el dolor de las pancreatitis aguda o crónica se sitúa en la profundidad de la región epigástrica y con frecuencia irradia a la espalda.

Normalmente, el páncreas mide alrededor de 15 cm de longitud, aunque pesa menos de 110 g. El órgano está cubierto por una cápsula delgada de tejido conjuntivo que forma tabiques en el órgano y lo separa en lóbulos.

El páncreas puede dividirse en cuatro partes: una cabeza, la cual incluye la porción uncinada, un cuello, un cuerpo y una cola. La cabeza se localiza en el espacio curvo entre las porciones primera, segunda y tercera del duodeno. La porción uncinada corresponde a la porción de la cabeza que se extiende hacia la izquierda por detrás de los vasos mesentéricos superiores. El cuello une la cabeza con el cuerpo. El cuerpo pancreático está colocado de manera horizontal en el espacio retroperitoneal con la cola extendida en dirección al hilio del bazo.

El páncreas endocrino drena mediante un circuito central principal denominado conducto de Wirsung, el cual recorre todo el largo de la glándula. Este conducto normalmente tiene 3 a 4 mm de diámetro. En la mayoría de las personas el conducto pancreático ingresa al duodeno en la papila duodenal junto al colédoco. El esfínter de Oddi rodea ambos conductos. En aproximadamente 33% de las personas el conducto de Wirsung y el colédoco se unen para formar un conducto común antes de desembocar en la ampulla de Vater (figura 15-1).

Muchas personas también tienen por separado un conducto pancreático accesorio denominado conducto de Santorini que va desde la cabeza y el cuerpo de la glándula hasta el duodeno, en el cual ingresa a una distancia aproximada de 2 cm de la papila duodenal (figura 15-1). En ocasiones el conducto accesorio se une con el conducto pancreático principal.

#### HISTOLOGÍA

El páncreas exocrino consta de racimos de ácidos, o lóbulos, que drenan a través de conductillos. Los islotes de Langerhans del páncreas endocrino consisten en agrupamientos de unos cuantos cientos de células localizados entre los lóbulos.

Cada ácido pancreático está compuesto por algunas células acinares que rodean un lumen (figura 15-2). Las células acinares sintetizan y secretan enzimas. En el



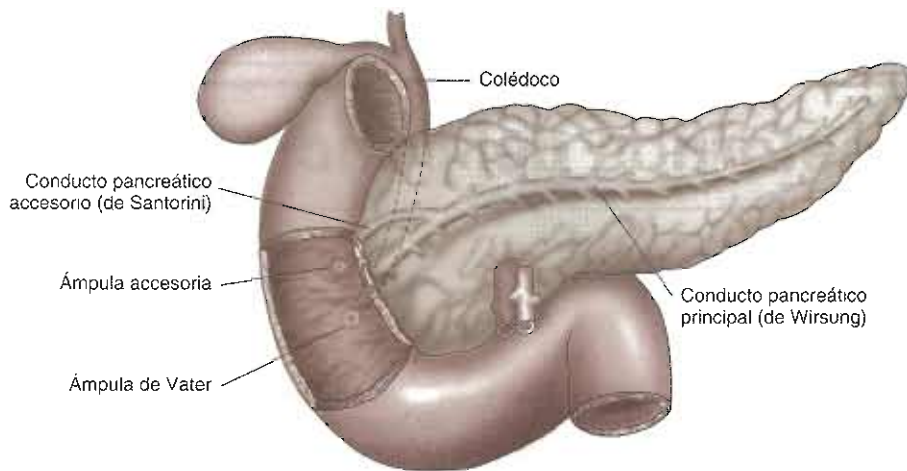


Figura 15-1. Anatomía del páncreas. (Cortesía de W Silen.) (Reproducida con autorización de Way LW [editor]; *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 10th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1998; por The McGraw-Hill Companies, Inc. Traducción publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

examen histológico las células acinares corresponden a células de tipo secretorio de proteínas. Estas células son células epiteliales piramidales arregladas en filas. Los vértices se juntan para formar la luz del ácino. Las células acinares presentan gránulos de zimógeno que contienen enzimas digestivas. Estos gránulos se descargan en la luz mediante exocitosis a partir de los vértices celulares. La cantidad de gránulos de zimógeno en la célula varía; durante el ayuno se presentan en abundancia y en menor cantidad después de una comida.

## FISIOLOGÍA

### Composición del jugo pancreático

Diariamente se secretan casi 1 500 mL de jugo pancreático. Éste contiene agua, iones y diversas proteínas. Los iones principales en el jugo pancreático corresponden al  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ . De éstos, el  $\text{HCO}_3^-$  es de particular importancia. Durante las velocidades máximas de flujo, la concentración del  $\text{HCO}_3^-$  en el jugo pancreático puede llegar a 150 mEq/L (comparada con 24 mEq/L en el plasma), y el pH del jugo puede llegar a 8.3. La naturaleza alcalina del jugo pancreático tiene una participación importante en la neutralización del ácido gástrico que ingresa al duodeno con el alimento ingerido (quimo) proveniente del estómago. El pH del contenido duodenal aumenta entre 6.0 y 7.0, y en el momento en que el quimo llega al duodeno, el pH es casi neutro.

Estas enzimas ayudan en la fase intraluminal de la digestión y de la absorción de las grasas, los carbohidratos y las proteínas. El resto de las proteínas en el jugo pancreático corresponde a proteínas plasmáticas, mucoproteínas e inhibidores de la tripsina (véase adelante).

Algunas de las enzimas en el jugo pancreático (lipasa, amilasa, desoxirribonucleasa y ribonucleasa) se secre-

tan en la variante activa por las células acinares. El resto de las enzimas se secretan como proenzimas inactivas: zimógenos (tripsinógeno, quimiotripsinógeno, proelastasa, procarboxipeptidasa y fosfolipasa  $\text{A}_2$ ), los cuales se activan en la luz del intestino proximal. En caso contrario, la activación de los zimógenos dentro de la célula acinar podría dar lugar a la pancreatitis aguda y a la autodigestión pancreática.

Una vez que el jugo pancreático ingresa al duodeno, el tripsinógeno se convierte en la variante activa tripsina mediante una enzima presente en el borde en cepillo intestinal denominada enteropeptidasa (una enterocinasa). En seguida, la tripsina convierte al resto de las proenzimas en enzimas activas; por ejemplo, el quimiotripsinógeno en quimiotripsina. La tripsina también puede acti-

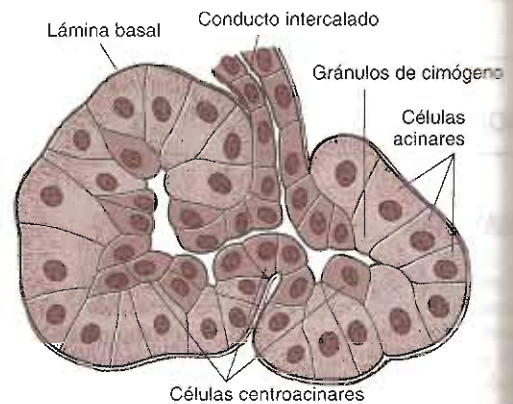


Figura 15-2. Esquema del ácino pancreático. Las células acinares tienen forma piramidal con gránulos de zimógeno en el vértice. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J. *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

propio precursor, el tripsinógeno, y dar lugar a una posible reacción en cadena autocatalítica. Por tanto, no es sorprendente que el jugo pancreático normalmente contenga un inhibidor de la tripsina, de manera que esta reacción autocatalítica no se presente en circunstancias normales.

Cuando el tripsinógeno se activa dentro del páncreas mismo, hay disponibles dos mecanismos protectores conocidos. Primero, hay una inhibición de tripsina activada por el inhibidor pancreático secretor de tripsina (IPST), también conocido como inhibidor de proteasa serina, Kazal tipo 1 (o IPSK1), que puede inhibir aproximadamente 20% de la actividad de la tripsina. Si esta actividad abruma la capacidad inhibidora de IPSK1/IPST, entonces la inactivación de tripsina puede ocurrir a través de la autólisis de tripsina.

### Regulación de la secreción del jugo pancreático

La secreción pancreática entre las comidas y después de estas se regula mediante acciones hormonales y neurales y por interacciones neurohormonales.

La secreción del jugo pancreático se controla principalmente mediante dos hormonas diferentes: la secretina y la colecistocinina (CCK), producidas por células enteroendocrinas especializadas en la mucosa duodenal.

La secreción de la secretina se desencadena por el ácido gástrico mediante productos de la digestión proteínica en el duodeno. La secretina actúa en particular sobre las células del conducto pancreático para generar un autoexpresión de jugo pancreático muy alcalino. En respuesta a la secretina el páncreas produce un gran volumen de líquido acuoso abundante en bicarbonato, pero con escasa actividad enzimática.

La secreción de la CCK se desencadena con los productos de las digestiones proteínica y grasa (péptidos, aminoácidos y ácidos grasos) una vez que éstos ingresan al duodeno. Se estima que la liberación de la CCK a partir de células intestinales específicas se regula mediante un péptido liberador de colecistocinina en el intestino delgado proximal, susceptible a la tripsina y activo en la luz. La CCK actúa principalmente sobre las células acinares para producir la liberación de las enzimas a partir de los gránulos de zimógeno. Por tanto, en respuesta a la CCK el páncreas secreta una cantidad pequeña de jugo escaso en bicarbonato, pero con un alto contenido de enzimas. Además, la CCK incrementa la secreción de enteropeptidasa a partir de otras células endocrinas en la mucosa duodenal. La acción integrada de la secretina y de la CCK produce una secreción copiosa de jugo pancreático, alcalino y abundante en enzimas.

La secreción del jugo pancreático también se controla parcialmente mediante un mecanismo reflejo. La acetilcolina liberada por el nervio vago actúa igual que la CCK sobre las células acinares, para producir la descarga de los gránulos de zimógeno. Por tanto, la estimulación del nervio vago da lugar a la producción de un volumen pequeño de jugo pancreático abundante en enzimas.

### Funciones digestivas del jugo pancreático

La secreción del jugo pancreático ayuda a la digestión en varias maneras. La gran cantidad de bicarbonato en el jugo ayuda a neutralizar el quimo ácido proveniente del estómago, de manera que las enzimas pancreáticas puedan actuar de manera óptima en el intervalo de un pH neutro.

Cada una de las enzimas también tiene una función digestiva importante. En la digestión de los carbohidratos la amilasa pancreática escinde los polisacáridos de glucosa de cadena recta (denominados amilosas en el almidón) en las dextrinas  $\alpha$  limitadas menores, maltosa y maltotriosa. En la digestión de la grasa, la lipasa pancreática escinde los triglicéridos en ácidos grasos y monoglicéridos. La fosfolipasa  $A_2$  escinde y retira una lecitina de un ácido graso para formar lisolecitina. La ribonucleasa y la desoxirribonucleasa degradan los ácidos nucleicos. El resto de las enzimas ayuda a digerir las proteínas. La tripsina, la quimiotripsina y la elastasa son endopeptidasas, es decir, escinden los enlaces peptídicos en la porción media de las cadenas polipeptídicas. La carboxipeptidasa corresponde a una exopeptidasa; es decir, escinde los enlaces peptídicos adyacentes a las terminales carboxilo de las cadenas peptídicas. En conjunto, estas proteasas desdoblan las proteínas en oligopéptidos y aminoácidos libres.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son las características histológicas que permiten al páncreas secretar enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal?
2. ¿Cuál es el volumen del jugo pancreático, la composición y función de éste?
3. ¿En qué consisten los controles neural y hormonal sobre la función pancreática exocrina?
4. ¿A qué se debe que el tripsinógeno no se auto-active antes de llegar al duodeno?

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

### PANCREATITIS AGUDA

#### Presentación clínica

La pancreatitis aguda es un síndrome clínico resultado de la inflamación aguda y de la autodigestión destructora del páncreas y de los tejidos peripancreáticos. En la

clínica, la pancreatitis aguda constituye una causa frecuente e importante de dolor abdominal superior agudo, náuseas, vómito y fiebre. Los datos de laboratorio de incrementos notables en la amilasa y la lipasa séricas ayudan a diferenciar la pancreatitis de otras entidades causantes de estos síntomas. La intensidad de la inflamación varía y el pronóstico va desde un padecimiento leve y autolimitado que dura 1 a 2 días hasta la defunción por necrosis pancreática, hemorragia o sepsis. La pancreatitis aguda a menudo es recidivante (pancreatitis aguda recidivante). Con la repetición de los ataques la glándula puede quedar con lesión permanente y presentar pancreatitis crónica (véase más adelante).

## Etiología

La pancreatitis aguda tiene muchas causas (cuadro 15-1) pero en todas se presenta el escape de las enzimas proteolíticas activadas a partir de los conductos, lo cual da lugar a la lesión, inflamación, necrosis y, en algunos casos, infección.

Los dos padecimientos más frecuentes asociados con la pancreatitis aguda corresponden al abuso del alcohol y a la enfermedad de las vías biliares.

El abuso del alcohol constituye una causa frecuente de pancreatitis en EUA, y en algunas series explica 65% de los casos. La pancreatitis aguda por lo general

Cuadro 15-1. Causas de pancreatitis aguda

<p><b>Ingestión de alcohol (alcoholismo agudo y crónico)</b></p> <p><b>Enfermedades de las vías biliares</b></p> <p><b>Trauma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Trauma abdominal confuso</li> <li>Posoperatorios</li> <li>Canulación retrógrada endoscópica del conducto pancreático, inyección del conducto pancreático</li> <li>Choque poseléctrico</li> </ul> <p><b>Infecciones</b></p> <p>Virales: parotiditis, rubéola, coxsackievirus B, echovirus, hepatitis viral A, B, adenovirus, citomegalovirus, varicela, de Epstein-Barr, virus de inmunodeficiencia humana</p> <p>Bacterianas: <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Salmonella typhi</i>, estreptococos del grupo A (escarlatina), estafilococos, actinomicosis, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, complejo de <i>Mycobacterium avium</i>, <i>Legionella</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i></p> <p>Parasitarias: <i>Ascaris lumbricoides</i>, quiste hidatídico, <i>Clonorchis sinensis</i></p> <p><b>Metabólicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hiperlipidemia, síndrome de deficiencia de apolipoproteína CII, hipertrigliceridemia</li> <li>Hipercalcemia, p. ej., hiperparatiroidismo</li> <li>Uremia</li> <li>Trasplante posrenal</li> <li>Embarazo, eclampsia</li> <li>Hemocromatosis, hemosiderosis</li> <li>Desnutrición, kwashiorkor, esprue, posgastrectomía, enfermedad de Whipple</li> <li>Cetoacidosis diabética</li> </ul> <p><b>Hereditaria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pancreatitis familiar</li> <li>Fibrosis quística</li> </ul> <p><b>Venenos y toxinas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Veneno: alacrán (<i>Tityus trinitatis</i>)</li> <li>Inorgánicos: cinc, cobalto, cloruro de mercurio, óxido de hierro sacaratado</li> <li>Orgánicos: metanol, organofosfato</li> </ul>	<p><b>Fármacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Relación definida</li> <li>Inmunosupresores: azatioprina, mercaptopurina</li> <li>Diuréticos: tiazidas, furosemida</li> <li>Antimicrobianos: sulfonamidas, tetraciclinas, pentamidina, diclosina, metronidazol, eritromicina</li> <li>Esteroides: estrógenos, anticonceptivos orales, corticosteroides, ACTH</li> <li>Diversos: ácido valproico, metformina, solución de lípidos intravenosos</li> </ul> <p><b>Asociación probable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunosupresores: asparaginasa</li> <li>Diuréticos: ácido etacrínico, clortalidona</li> <li>Diversos: procainamida, cimetidina, ranitidina, sulfasalazina</li> </ul> <p><b>Asociación posible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antimicrobianos: isoniácida, rifampicina, nitrofurantoina</li> <li>Analgésicos: acetaminofén, propoxifeno, salicilatos, sulfonamidos, otros AINE</li> <li>Diversos: metildopa</li> </ul> <p><b>Vasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculitis: lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, hipertensión maligna, púrpura trombocitopénica trombótica</li> <li>Choque, hipoperfusión, infarto del miocardio o mesentérico</li> <li>Embolia ateromatosa</li> </ul> <p><b>Mecánicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Páncreas <i>divisum</i> con obstrucción del conducto accesorio</li> <li>Estenosis, tumor u obstrucción del ámpula de Vater (entero regional, divertículo duodenal, cirugía duodenal, gusanos, cuerpos extraños)</li> <li>Coledococelo</li> <li>Úlcera duodenal penetrante</li> <li>Carcinoma pancreático</li> </ul> <p><b>Idiopática</b></p>
--	--

acontece después de un episodio de ingestión intensa. No está esclarecido el mecanismo exacto por el cual el alcohol lesiona la glándula. El alcohol puede tener un efecto tóxico directo sobre las células acinares pancreáticas, y dar lugar a la activación de la tripsina intracelular mediante las enzimas lisosómicas, o puede producir la inflamación del esfínter de Oddi y dar origen a las retenciones de las enzimas hidrolíticas en el conducto pancreático y en los ácinos. La desnutrición puede predisponer a la lesión pancreática en los alcohólicos. Por ejemplo, los alcohólicos presentan deficiencias de oligoelementos como el cinc o el selenio, las cuales se asocian con lesión de las células del ácino. Las metaloenzimas, como la dismutasa de superóxido, catalasa y peroxidasa del glutatión, son eliminadores importantes de los radicales libres.

En los pacientes que no ingieren alcohol, aproximadamente 50% de los casos de pancreatitis aguda se acompaña con enfermedad de las vías biliares. En tales casos, el mecanismo hipotético consiste en la obstrucción del colédoco y del conducto pancreático principal cuando el cálculo se aloja en la ámpula de Vater.

El reflujo biliar o del contenido duodenal en el conducto pancreático dan origen a la lesión parenquimatosas. Otros han propuesto que las toxinas bacterianas o los ácidos grasos libres viajan en la vía de los linfáticos desde la vesícula biliar hasta el páncreas, y dan lugar a la inflamación. Cualquiera que sea el caso, la pancreatitis aguda concomitante con enfermedad de las vías biliares es más frecuente en las mujeres debido a que los cálculos son más comunes en ellas.

La pancreatitis aguda puede ser causada por diversos agentes infecciosos, incluso virus (virus de la parotiditis, coxsackievirus, virus de la hepatitis A, virus de la inmunodeficiencia humana o citomegalovirus) y bacterias (*Salmonella typhi* o estreptococos hemolíticos). Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden desarrollar pancreatitis aguda por la infección en sí misma, por las infecciones oportunistas relacionadas, o por las terapéuticas anti-retrovirales. En los pacientes infectados por el VIH, la pancreatitis se ha relacionado con las drogas de abuso intravenosas, la terapéutica con pentamidina, las infecciones por *Pneumocystis veci* y *Mycobacterium avium-intracellulare*, y los cálculos biliares.

El trauma contuso o penetrante y otras lesiones pueden producir pancreatitis aguda. Algunas veces la pancreatitis se presenta después de procedimientos quirúrgicos en la cercanía del páncreas (síndrome del muñón duodenal; síndrome de cola pancreática subsiguiente a esplenectomía). El infarto pancreático puede ser resultado de la oclusión de los vasos que suministran la glándula. El estado de choque y la hipotermia pueden producir disminución en la perfusión y esto causar la degeneración celular y la liberación de las enzimas pancreáticas. En ocasiones, la radioterapia de las neoplasias retroperitoneales puede producir pancreatitis aguda.

La hipercalcemia severa, como la que acompaña al hiperparatiroidismo, la sarcoidosis, la hipervitaminosis D o el mieloma múltiple, produce pancreatitis aguda en

10% de los casos. Hipotéticamente se tienen dos mecanismos. La gran concentración plasmática de calcio puede hacer que éste se precipite en el conducto pancreático, y esto puede dar lugar a obstrucción ductal. Opcionalmente, la hipercalcemia puede estimular la activación del tripsinógeno en el conducto pancreático.

La pancreatitis también se asocia con la hiperlipidemia, en particular los tipos de ésta caracterizados por un incremento en las concentraciones plasmáticas de quilomicrones (tipos I, IV y V). En estos casos se propone que los ácidos grasos libres, liberados por la acción de la lipasa pancreática, producen inflamación y lesión glandulares. El abuso del alcohol o el empleo de anticonceptivos orales incrementan el riesgo de pancreatitis aguda en los pacientes con hiperlipidemia.

Diversos fármacos se han asociado con la pancreatitis; entre éstos se incluyen los corticosteroides, los diuréticos tiazídicos, los inmunosupresores y los quimioterapéuticos del cáncer.

Rara vez, la pancreatitis aguda puede ser familiar con un patrón hereditario autosómico recesivo. La pancreatitis hereditaria se presenta típicamente como pancreatitis aguda recurrente en la niñez, que evoluciona a pancreatitis crónica en la adultez joven en > 50% de los casos. Alrededor de 40% de los pacientes afectados desarrolla cáncer pancreático a los 70 años. La pancreatitis aguda recurrente hereditaria se ha asociado con mutaciones del gen tripsinógeno catiónico (*proteasa serina, 1; PRSS1*) trazado para el cromosoma 7q35. Dos puntos de mutación, R122H y N291, son responsables de la mayor parte de casos y se pueden detectar por pruebas genéticas. Otras familias tienen mutaciones en *IPSK1/IPST*. Parece que las mutaciones en el tripsinógeno catiónico mejoran la autoactivación tripsinógena y las mutaciones en *IPSK1/IPST* disminuyen la inhibición del tripsinógeno activo. Otras mutaciones eliminan el sitio de autólisis de tripsina.

El páncreas dividido es una variante anatómica en la que la cabeza y el cuerpo del páncreas son glándulas separadas con dos sistemas ductales pancreáticos que no se comunican y que drenan separadamente a través de dos papilas duodenales. El sistema más pequeño drena a través de la papila mayor, pero el sistema dorsal dominante drena a través de la papila menor, lo que puede causar una obstrucción relativa del flujo pancreático. El páncreas dividido se presenta hasta en 7% de las series de necropsias y puede ser causante de 2.7 a 7.5% de los casos de pancreatitis recurrente.

En alrededor de 25% de los casos de pancreatitis aguda, no se puede identificar el factor etiológico. La pancreatitis recurrente aguda idiopática se ve en pacientes con más de un ataque de pancreatitis aguda cuando la causa subyacente elude la detección a pesar de una búsqueda minuciosa. Se cree que alrededor de 65 a 75% de tales casos es causado por microlitiasis biliar oculta. Se sospecha esta enfermedad cuando el ultrasonido biliar muestra ecos de bajo nivel que gravitan hacia la porción dependiente de la vesícula biliar sin el sombreado acústico típico de la litiasis vesicular. La microlitiasis ocurre cuando se encuentran cristales de monohidrato

de colesterol y gránulos de bilirrubinato y calcio en la microscopía de luz de una muestra centrifugada de bilis, obtenida por endoscopia. Los factores de riesgo para la microlitiasis biliar incluyen embarazo, pérdida rápida de peso, enfermedad grave, ayuno prolongado, nutrición parenteral total, administración de ciertos medicamentos (ceftriaxona y octreótido), y trasplante de médula ósea o de órgano sólido. La microlitiasis puede ocasionar pancreatitis vía la impactación de microlitiasis en la papila, lo que ocasiona obstrucción transitoria del conducto pancreático, o bien, vía el pasaje recurrente de la microlitiasis que causa estenosis papilar o disfunción del esfínter de Oddi.

## Patología

Los síntomas, signos, datos de laboratorio, y las complicaciones de la pancreatitis aguda pueden explicarse con base en la lesión histológica de los conductillos, de los ácinos y de los islotes pancreáticos. Sin embargo, son bastante variables el grado de la lesión y las consecuencias clínicas.

Con la lesión de extensión limitada, las características patológicas son tumefacción glandular de leve a notable, especialmente de los ácinos, y una infiltración de leve a notable con neutrófilos polimorfonucleares. Sin embargo, la lesión tisular por lo general es sólo de mínima a moderada y sin hemorragia. En algunos casos se puede encontrar supuración junto con el edema, y esto puede causar necrosis tisular y en la formación de abscesos. En los casos graves se presentan necrosis masiva y licuefacción del páncreas, las cuales predisponen a la formación de abscesos pancreáticos. Pueden presentarse necrosis y laceración vasculares, las cuales ocasionan hemorragia. La pancreatitis hemorrágica, que por lo general afecta toda la glándula, constituye la variante más grave de la pancreatitis.

Además, a menudo se encuentra un líquido seroso café en la cavidad peritoneal ("ascitis pancreática"). Este líquido contiene sangre, glóbulos de grasa ("caldo de pollo") y grandes concentraciones de amilasa y de otras enzimas pancreáticas. La necrosis grasa puede presentarse en, y alrededor del páncreas epiplón y el mesenterio, y aparece como focos blancos jabonosos que más tarde pueden calcificarse.

Los estudios histológicos del tejido pancreático obtenido de pacientes con primeros ataques de pancreatitis alcohólica aguda a los que se les realizó cirugía por complicaciones, encontraron que la pancreatitis aguda (necrosis pancreática, esteatonecrosis, infiltración por células inflamatorias) se desarrolla algunas veces en una glándula ya afectada por pancreatitis crónica (fibrosis perilobular e intralobular, pérdida del parénquima exocrino y atrofia de lóbulos residuales, conductos intralobulares e interlobulares dilatados alineados con epitelio achatado o cúbico, y tapones de proteína dentro de los conductos dilatados). Se ha conjeturado que, si la pancreatitis alcohólica aguda se desarrolla en un páncreas ya afectado por pancreatitis crónica, se debe a la obstrucción de los conductos por tapones de proteína, una lesión temprana de la pancreatitis crónica.

## Patogénesis

Una pregunta importante sin respuesta en la pancreatitis aguda se refiere al mecanismo por el cual las enzimas y las sustancias bioactivas se activan dentro del páncreas.

Una teoría propuesta recientemente sobre la patogénesis de la pancreatitis alcohólica enfatiza el desorden de la interacción agonista-receptor en la membrana de las células acinares pancreáticas. De acuerdo con esta teoría, el alcohol aumenta la activación de las enzimas digestivas intrapancreáticas, ya sea sensibilizando las células acinares a estímulos patológicos o por la estimulación de la liberación del secretagogo, colecistocinina (CCK), de las células duodenales. La hiperestimulación de las células acinares pancreáticas y sus receptores musculares imitan el mecanismo de la pancreatitis aguda producida por los piquetes de alacrán, la intoxicación con insecticidas con antiacetilcolinesterasa, o por administración de dosis supramáximas de secretagogos como la acetilcolina y la CCK. La activación del receptor CCK puede iniciar patrones diferentes de activación cimógena en las células acinares pancreáticas (véase antes) y el grado hasta el cual se aumenta la activación por un grupo distinto de alcoholes de cadena corta.

Otra teoría importante postula que la activación celular intraacinar de los cimógenos digestivos es el primer fenómeno en el desarrollo de la pancreatitis aguda y cuando esas enzimas se activan, producen lesión de las células acinares. Los estudios clínicos y experimentales demuestran que la activación cimógena es una característica temprana de la pancreatitis aguda. Los péptidos de activación del tripsinógeno y de la carboxipeptidasa A1, ambos marcadores de la activación cimógena, se pueden detectar en el suero en las primeras horas de la pancreatitis aguda. Tanto la actividad de la tripsina como los valores péptidos de activación del tripsinógeno aumentan rápidamente (dentro de los 15 min siguientes) después de la inducción de pancreatitis experimental.

La catepsina B es capaz de activar el tripsinógeno a tripsina, y alguna vez se pensó que la activación de catepsina B del tripsinógeno era el desencadenante de la pancreatitis aguda. Sin embargo, ahora parece que la autoactivación de la tripsina es el iniciador clave. De acuerdo con la teoría actual la obstrucción, el reflujo biliar y el reflujo duodenal alteran la función de la célula acinar pancreática, y dan origen a la activación de la tripsina intracelular mediante las enzimas lisosómicas. Otros factores también podrían desencadenar este mecanismo, incluidos los efectos tóxicos del alcohol y otros fármacos, los productos de la digestión de ciertas lipoproteínas, la isquemia y la lesión por reperusión y el aumento en las concentraciones intracelulares de calcio. Los iones de calcio intracelular son mensajeros cruciales implicados en los procesos celulares acinares normales de acoplamiento estímulo-secreción, procesamiento de enzimas y secreción cimógena. Puede ser que las muchas causas diferentes de pancreatitis estén mediadas por incrementos anormales en los iones de calcio intracelular. No obstante, la catepsina B puede tener una función en la amplificación de la respuesta enzimática.

Todos los cambios histopatológicos son resultado de la acción de las enzimas pancreáticas activadas como tripsina y otras sobre el propio páncreas y los tejidos circundantes. La tripsina activada a su vez activa las proenzimas de la quimi tripsina, la elastasa y la fosfolipasa A<sub>2</sub>; y las enzimas activadas producen la lesión de diversas maneras (figura 15-3). Por ejemplo, la activación de la quimi tripsina da origen a edema y lesión vascular. De manera similar, la elastasa, una vez activada a partir de la proelastasa, digiere la elastina en las paredes de los vasos sanguíneos y produce lesión vascular y hemorragia; la lesión de los vasos sanguíneos pancreáticos puede dar origen a una pancreatitis hemorrágica. La fosfolipasa A<sub>2</sub> retira un aminoácido de la lecitina para formar lisolecitina, y ésta es citotóxica para los eritrocitos y lesiona las membranas celulares. La formación de lisolecitina en la bilis a partir de la lecitina puede contribuir a laceración del páncreas y a la necrosis de la grasa circundante. La fosfolipasa A<sub>2</sub> también libera ácido araquidónico, el cual en seguida se convierte en prostaglandinas, leucotrienos y otros mediadores de la inflamación, lo cual contribuye a la necrosis por coagulación.

La lipasa pancreática, liberada directamente como resultado de la lesión de la célula acinar pancreática, actúa enzimáticamente sobre el tejido adiposo y produce necrosis grasa (figura 15-3).

Además, la tripsina y la quimi tripsina activan las cininas, el complemento, los factores de la coagulación y la plasmina; y dan lugar a edema, inflamación, trombosis y hemorragia en el interior de la glándula. Por ejemplo, la activación del sistema calicreína-cinina, a cargo de la tripsina, da lugar a la liberación de bradicinina y calidina, lo cual produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, edema e inflamación (figura 15-3).

Las enzimas pancreáticas activas también ingresan al torrente sanguíneo y pueden producir efectos en cualquier parte del cuerpo. En algunos pacientes con pancrea-

tis aguda las fosfolipasas circulantes interfieren con la función normal del factor tensoactivo pulmonar y contribuyen al desarrollo de un síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. Algunas veces el aumento en las concentraciones de la lipasa sérica se asocia con necrosis grasa fuera del abdomen.

Finalmente, durante la pancreatitis aguda, tanto las familias de citocinas CC como las de CXC están implicadas en la patogénesis de la respuesta inflamatoria sistémica y local.

A partir de las células inflamatorias, se liberan rápido y de manera predecible citocinas y otros mediadores inflamatorios como el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), las interleucinas (en especial IL-1, IL-6 e IL-8), factor activador de plaquetas (PAF), y la endotoxina. Al parecer estas liberaciones son independientes de la etiología subyacente en respuesta a la presencia de enzimas digestivas activas. La producción de citocinas durante la pancreatitis clínica comienza poco después del inicio del dolor y llega al máximo 36 a 48 h más tarde. En la actualidad se estima que estos agentes constituyen los principales mediadores en la transformación de la pancreatitis aguda de un proceso inflamatorio local en un padecimiento sistémico (figura 15-4). El grado de la inflamación inducida por el TNF- $\alpha$  se correlaciona con la intensidad de la pancreatitis. Las citocinas penetran rápidamente en la circulación sistémica de la cavidad peritoneal a través del conducto torácico. En la circulación sistémica, las citocinas afectan muchos sistemas corporales y pueden producir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el síndrome de disfunción multiorgánica típico de la pancreatitis aguda grave. Las complicaciones sistémicas de la pancreatitis aguda como la insuficiencia respiratoria, el estado de choque, o incluso la insuficiencia multiorgánica, se acompañan con incrementos importantes en las secreciones de TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8 a cargo de los monocitos, y con la regulación

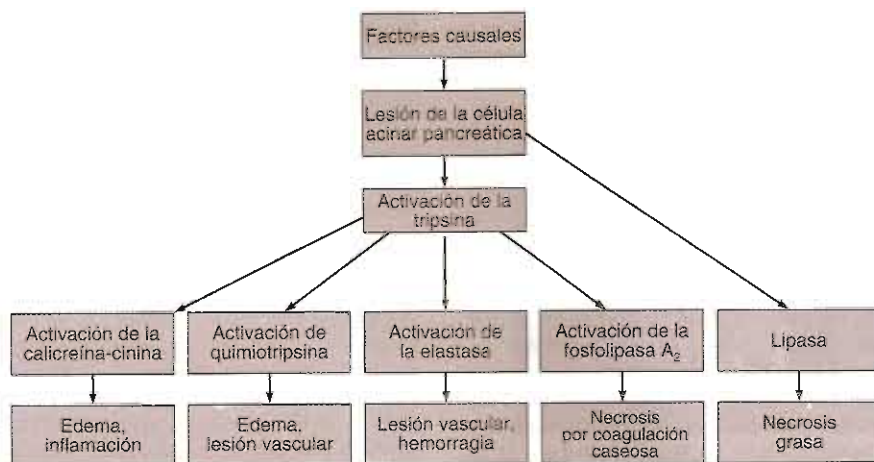
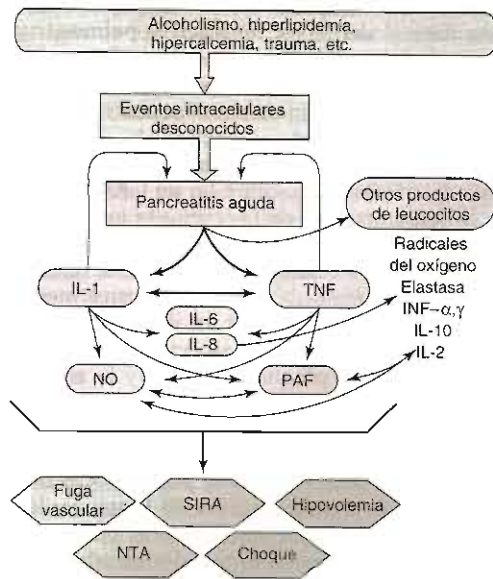


Figura 15-3. Patogénesis hipotética de la pancreatitis aguda. (Reproducida con autorización de Marshall JB: Acute pancreatitis: A review with an emphasis on new developments. Arch Intern Med 1993;153:1188.)



**Figura 15-4.** Los mediadores inflamatorios en la pancreatitis aguda incluyen la interleucina 1B (IL-1) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Tal como se muestra, estas dos citocinas pueden inducir otros mediadores inflamatorios como las interleucinas ( $\alpha$  y  $\gamma$ ) 2, 6, 8 y 10; óxido nítrico (NO); factor activador de la plaqueta (PAF); e interferones (INF)  $\alpha$ ,  $\gamma$ , mientras que al mismo tiempo producen un efecto nocivo directo sobre el propio páncreas. Cada uno de los mediadores mostrados participa en el desarrollo de las manifestaciones sistémicas de la pancreatitis aguda. SIRA, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; NTA, necrosis tubular aguda. (Reproducida con autorización de Norman J: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1998;175:76.)

al alza de diversos receptores de estas citocinas en las células blanco. Este hallazgo sugiere que el TNF- $\alpha$ , la IL-1, la IL-6 y la IL-8 tienen una participación central en la fisiopatología de estas manifestaciones.

Los estudios recientes también sugieren que la sustancia P que actúa mediante los receptores para neurocinina-1 (NK-1), el factor activador de las plaquetas (PAF) y las quimiocinas que interactúan con los receptores de CCR1 tienen funciones proinflamatorias importantes que determinan la gravedad de la pancreatitis aguda. En particular, la sustancia P y la neurocinina 1 están implicadas en la mediación de lesión pulmonar aguda. La sustancia P, un neuropéptido que se libera en las terminaciones nerviosas aferentes sensitivas, se une con el receptor NK-1 en la superficie de las células efectoras y aumenta la permeabilidad del endotelio vascular. La cantidad de sustancia P en el páncreas aumenta durante los episodios de pancreatitis aguda, además que la expresión de receptores NK-1 en las células acinares aumenta mucho. Parece que la sustancia P es un mediador proinflamatorio potente tanto de la pancreatitis y la lesión pulmonar asociada. El PAF también parece tener una participación importante en el desarrollo de la pancreatitis y la lesión pulmonar. Las quimiocinas son cito-

cinas quimioatrayentes que participan en la activación y traslado de varias células inflamatorias. Las quimiocinas que funcionan mediante el receptor para quimiocina CCR1 parecen tener cierta función en la determinación de la gravedad de la lesión pulmonar relacionada con la pancreatitis, pero carecen de efecto en la gravedad de la pancreatitis misma. Por otro lado, el factor 5a del complemento (C5a) parece actuar como agente antiinflamatorio durante el desarrollo de la pancreatitis.

El cuadro 15-2 lista varios factores que tienen papeles activos a favor o contra la inflamación en la pancreatitis aguda. Los fármacos u otras intervenciones para contrarrestar los agentes proinflamatorios (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 y PAF) o para estimular a los de efecto antiinflamatorio (p. ej., IL-10) pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes con pancreatitis clínica para prevenir la lesión grave del páncreas y también las manifestaciones sistémicas relacionadas, como la lesión pulmonar. Por ejemplo, lexipafant, un antagonista PAF cuando se administra dentro de las 48 h del inicio de los síntomas, ha demostrado efectos benéficos en el resultado de los estudios clínicos.

## Manifestaciones clínicas

Las principales consecuencias clínicas, síntomas, signos y complicaciones, de la pancreatitis aguda (cuadro 15-3) se explican fácilmente por la destrucción histológica de los conductos, los ácinos y los islotes en el páncreas. La extensión de la lesión varía mucho de paciente a paciente, al igual que las manifestaciones clínicas, las cuales varían desde episodios leves de dolor epigástrico, náuseas y vómito, hasta episodios graves (algunas veces mortales) de peritonitis, estado de choque y cianosis.

El diagnóstico de la pancreatitis se apoya principalmente en la clínica. La mayor preocupación diagnóstica radica en diferenciar la pancreatitis de otras causas potencialmente mortales de dolor abdominal, e identificar a los pacientes con pancreatitis severa que pueden desarrollar complicaciones graves a partir de los efectos sistémicos remotos de la enfermedad.

**Cuadro 15-2. Citocinas, quimiocinas y neuropéptidos en la pancreatitis aguda<sup>1</sup>**

### Proinflamatorios

IL-1  
IL-6  
TNF- $\alpha$   
PAF  
MIP1-A  
Sustancia P

### Antiinflamatorios

C5a  
IL-10  
IL-11

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Saluja AK, Steer ML: *Pathophysiology of pancreatitis: Role of cytokines and other mediators of inflammation*. *Digestion* 1999;60(suppl 2):27.

### Cuadro 15-3. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la pancreatitis aguda

#### Páncreas

- Edema, inflamación, necrosis grasa focalizada
- Necrosis, hemorragia
- Flemón
- Colección de líquidos aguda
- Seudoquistes, dolor, rotura, hemorragia, infección, obstrucción del tubo digestivo (estómago, duodeno, colon)
- Absceso

#### Órganos contiguos

- Extensión de la inflamación, necrosis grasa, hemorragia al peritoneo y retroperitoneo
- Trombosis de vasos sanguíneos adyacentes (venas esplénica y porta)
- Íleo, obstrucción intestinal, perforación, infarto
- Ascitis pancreática: rotura del conducto pancreático principal, fugas de pseudoquiste
- Fístulas pancreáticas
- Ictericia obstructiva

#### Sistémicas

- Cardiovascular: choque, hipovolemia, vasodilatación periférica, derrame pericárdico, alteraciones inespecíficas del ECG, muerte súbita
- Pulmonares: derrame pleural, edema pulmonar, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, atelectasias, neumonía, absceso mediastínico
- Renales: insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, trombosis de la arteria o vena renal
- Hemáticas: coagulación intravascular diseminada (CID)
- Metabólicas: hipocalcemia, hipoglucemia, hiperglucemia, hipertriglicéridemia
- Digestivas: gastritis erosiva, úlcera péptica, hemorragia, oclusión intestinal, trombosis de la vena porta, varices hemorrágicas.
- Sistema nervioso: encefalopatía, retinopatía (ceguera súbita), psicosis, embolia grasa
- Necrosis grasa distante (piel, huesos, articulaciones)
- Muerte: usualmente relacionada con falla orgánica múltiple, choque hemorrágico, CID, SIRA o sepsis.

La tomografía computarizada (TC) y las imágenes por resonancia magnética (IRM) son de utilidad en el diagnóstico (figura 15-5), sobre todo para diferenciar entre las variantes edematosa y necrotante, y para proporcionar información pronóstica al detectar la afección extrapancreática.

#### A. Dolor

Los pacientes con pancreatitis aguda por lo general presentan dolor epigástrico intenso, constante y profundo, a menudo con irradiación a la espalda y los flancos. Se estima que el dolor proviene parcialmente de la distensión de la cápsula pancreática como consecuencia de la dilatación de los conductos y del edema parenquimatoso, del exudado inflamatorio, de las digestiones proteínica y lipídica, y de la hemorragia. Además, estos materiales pueden infiltrarse fuera del parénquima hacia el retrope-

ritoneo y el fondo de saco, en los cuales irritan las terminaciones nerviosas sensitivas retroperitoneales y peritoneales, y producen dolor intenso en la espalda y los flancos. A esto pueden seguir los datos clínicos de la peritonitis generalizada.

#### B. Náuseas, vómito e íleo

La distensión de la cápsula pancreática también puede producir náuseas y vómito. El incremento en el dolor abdominal, la irritación peritoneal y el desequilibrio electrolítico (en especial la hipopotasemia) pueden generar íleo paralítico con distensión abdominal considerable. La inhibición de la motilidad gástrica y la relajación del esfínter esofágico pueden dar lugar a emesis. Durante el ataque agudo a menudo se dilatan los intestinos delgado y grueso. Algunas veces sólo se dilata un segmento localizado del intestino. Por ejemplo, puede haber dilatación localizada de un segmento del yeyuno traslapado sobre el páncreas. En tales casos la radiografía simple de abdomen demuestra engrosamiento de las válvulas conniventes y niveles aire-líquido ("asa centinela"). En otros casos se presenta dilatación segmentaria en una porción del colon transversal subyacente. La radiografía demuestra una región bien delimitada de dilatación colónica localizada y edematosa ("signo del corte colónico").

#### C. Fiebre

Casi 66% de los pacientes con pancreatitis aguda desarrolla fiebre. El mecanismo fisiopatológico de la fiebre involucra la lesión tisular extensa, la inflamación y la necrosis, así como la liberación en la circulación de pirógenos endógenos, principalmente interleucina 1 a partir de los leucocitos polimorfonucleares. En la mayor parte de los casos de pancreatitis aguda la fiebre no indica una infección bacteriana. Sin embargo, la fiebre persistente más allá del cuarto o quinto días del padecimiento, o temperaturas máximas de 40 °C o más, pueden significar el desarrollo de complicaciones infecciosas como absceso pancreático o colangitis ascendente.

#### D. Estado de choque

La hipovolemia, la hipotensión y el estado de choque pueden acontecer como resultado de varios factores in-

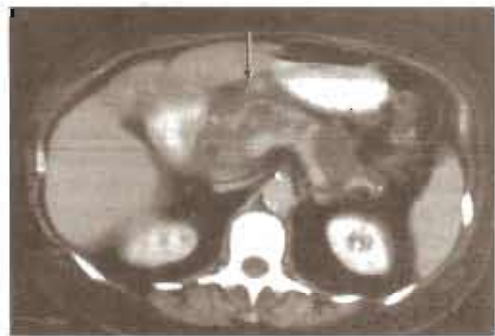


Figura 15-5. Pancreatitis aguda en una TC. Los hallazgos incluyen agrandamiento y edema del páncreas y cambios inflamatorios peripancreáticos y acumulación de líquidos (flecha). (Cortesía de Henry I. Goldberg.)



terrelacionados. La hipovolemia proviene de la exudación masiva de plasma y de la hemorragia hacia el espacio retroperitoneal, así como de la acumulación de líquido en el intestino debido al íleo. La hipotensión y el estado de choque pueden ser causados por la liberación de las cininas hacia la circulación general. Por ejemplo, la activación de la enzima proteolítica calicreína durante la inflamación aguda ocasiona la vasodilatación periférica vía la liberación de los péptidos vasoactivos, bradicinina y calidina. Esta vasodilatación produce incremento en la frecuencia del pulso y la disminución de la presión arterial. En el desarrollo del estado de choque y de otras manifestaciones del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica se han involucrado citocinas, como el factor activador plaquetario (PAF), un vasodilatador y activador leucocitario muy potente. La contracción del volumen intravascular combinada con la hipotensión puede dar lugar a las isquemias miocárdica y encefálica, a la insuficiencia respiratoria y a la disminución del gasto urinario o a la insuficiencia renal por necrosis tubular aguda.

### E. Hiperamilasemia e hiperlipasemia

El dato principal en la pancreatitis aguda es el aumento en la concentración de la amilasa sérica, a menudo hasta 10 a 20 veces más de lo normal. El incremento tiene lugar casi de inmediato (en unas horas), pero la concentración de la amilasa por lo general regresa a lo normal en 48 a 72 h, incluso si los síntomas continúan. Se estima que la sensibilidad de la amilasa sérica en la pancreatitis aguda es de 70 a 95%, lo cual significa que entre 5 y 30% de los pacientes con pancreatitis aguda presenta valores séricos de amilasa normales o con aumentos mínimos. La especificidad de la prueba es considerablemente menor. El incremento de la amilasa sérica se puede presentar en varios trastornos adicionales.

La concentración de la amilasa sérica refleja el estado basal entre la velocidad de ingreso de la amilasa y el retiro de ésta de la sangre. La hiperamilasemia puede resultar de una mayor velocidad de ingreso o de una disminución en la depuración metabólica de la amilasa sanguínea. El páncreas y las glándulas salivales poseen concentraciones de amilasa mucho mayores que cualquier otro órgano y, en las personas normales, probablemente contribuyen con casi la totalidad de la actividad de la amilasa sérica. En la actualidad es posible diferenciar, mediante diversas técnicas, la amilasa de origen pancreático de la que tiene origen salival. La hiperamilasemia pancreática es causada por las lesiones al páncreas que van desde las ligeras (sondeo del conducto pancreático) hasta severas (pancreatitis). Además, las lesiones de la pared intestinal (infarto o perforación) producen hiperamilasemia pancreática debida a la mayor absorción de la amilasa a partir de la luz intestinal. La hiperamilasemia salival se presenta en las enfermedades de las glándulas salivales como la parotiditis, pero también (inexplicablemente) en una multitud de padecimientos sin relación, como el alcoholismo crónico, los estados posoperatorios (sobre todo después de cirugía para injerto de derivación de arteria coronaria), acidosis láctica, anorexia nerviosa o bulimia nerviosa, y ciertas neoplasias. La hiperamilase-

mia también puede ser resultado de la disminución en la depuración metabólica de la amilasa por insuficiencia renal o macroamilasemia (un padecimiento en el cual existe una amilasa sérica de peso molecular anormalmente alto).

Los pacientes con incrementos en la amilasa sérica (más de tres veces el límite superior normal) por lo general tienen pancreatitis aguda. Los pacientes con incrementos menores en la amilasa sérica a menudo tienen otros padecimientos.

La determinación de la actividad de la lipasa sérica con frecuencia tiene utilidad diagnóstica. El incremento en la concentración de la lipasa sérica durante la pancreatitis aguda por lo general se presenta 72 h después del inicio de los síntomas. La medición de la lipasa sérica puede ser una mejor prueba diagnóstica que la determinación de la amilasa sérica, ya que se realiza con la misma facilidad, pero puede ser más sensible que la amilasa sérica (85% comparada con 79%), tiene mayor especificidad respecto a la pancreatitis aguda, y disminuye a la normalidad más lentamente que la concentración de la amilasa.

### F. Coagulopatía

La liberación y expresión del factor tisular durante la proteólisis puede dar origen a la activación de la cascada de la coagulación plasmática y puede producir coagulación intravascular diseminada (CID). Se estima que en otros casos la hipercoagulabilidad sanguínea se debe a incrementos en la concentración de algunos factores de la coagulación, entre los cuales se incluyen el factor VIII, el fibrinógeno y, quizá, el factor V. Los pacientes clínicamente afectados pueden presentar coloración hemorrágica (púrpura) en los tejidos subcutáneos alrededor del ombligo (signo de Cullen) o en los flancos (signo de Grey Turner). Las venas esplénica y porta están en proximidad muy cercana al páncreas y de este modo se pueden implicar en el proceso inflamatorio. La trombosis de la vena esplénica ocurre en ~ 2% de los pacientes. La mayor parte de los trombos son asintomáticos, pero se puede presentar después sangrado varicoso agudo en un pequeño porcentaje de pacientes.

### G. Complicaciones pleuropulmonares

Las complicaciones pleuropulmonares de la pancreatitis aguda incluyen los derrames pleurales, el edema pulmonar y la insuficiencia respiratoria (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda [SIRA]). Con bastante frecuencia la pancreatitis aguda se acompaña con un derrame pleural pequeño (por lo general en el lado izquierdo). El derrame puede deberse a un efecto directo del páncreas inflamado y tumefacto sobre la pleura, sobre el diafragma o por el camino seguido por líquido exudativo desde el lecho pancreático hasta la cavidad pleural a través de soluciones de continuidad en el diafragma. El líquido pleural característico consiste en un exudado con grandes concentraciones de proteína, LDH y amilasa. El derrame puede contribuir a la atelectasia segmentaria de los lóbulos inferiores, lo cual da lugar a disparidad de la ventilación/perfusión y a hipoxia. Se puede presentar edema

pulmonar y éste se ha atribuido a los efectos de las enzimas proteolíticas activadas en la circulación sobre los capilares pulmonares, lo que origina trasudación del líquido hacia los alveolos. La complicación pulmonar más temida es el desarrollo del SIRA. Éste se presenta con más frecuencia entre 3 y 7 días después del inicio de una pancreatitis hemorrágica intensa y se estima correlacionado con la hipotensión y la lesión a las células endoteliales y epiteliales, así como a la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$  dentro del parénquima pulmonar.

#### H. Ictericia

La ictericia (hiperbilirrubinemia) y la bilirrubinuria se presentan en casi 20% de los pacientes con pancreatitis aguda. Es indudable que contribuyen varios factores. Un cálculo biliar subyacente a la pancreatitis puede producir obstrucción transitoria del colédoco. La obstrucción parcial de éste también puede ser ocasionada por la tumefacción de la cabeza pancreática. En otros casos, la ictericia más notable e intensa puede ser por la compresión del colédoco por pseudoquistes inflamatorios, cavidades sin recubrimiento epitelial y que contienen plasma, sangre, pus y jugo pancreático (véase adelante).

#### I. Hipocalcemia

En los casos de pancreatitis aguda intensa, la concentración del calcio sérico puede disminuir de manera precipitada y, en ocasiones, lo bastante para producir tetania franca. Ésta consiste en un estado de irritabilidad neuromuscular manifestado clínicamente por signos de Chvostek y de Trousseau positivos. El signo de Chvostek consiste en un espasmo facial unilateral desencadenado por un ligero golpe sobre el nervio facial. El signo de Trousseau consiste en espasmo unilateral del carpo desencadenado por la compresión del brazo mediante un torniquete o manguillo de presión sanguínea (figura 17-17). Con más frecuencia la hipocalcemia tiene lugar entre el tercero y décimo días del padecimiento. A la disminución del calcio sérico contribuyen varios factores. La lipólisis de la grasa peripancreática, retroperitoneal y mesentérica libera ácidos grasos libres que se combinan con el calcio ionizado para formar jabones. Con la rápida disminución del calcio sérico que sigue a esto, las glándulas paratiroides son incapaces de responder de manera lo bastante rápida y adecuada para compensar la hipocalcemia. En presencia de una hipomagnesemia concomitante, la hipocalcemia puede ser severa y refractaria, ya que se necesitan concentraciones séricas normales de magnesio para la función paratiroidea normal. La hipocalcemia intensa se manifiesta en la clínica por tetania, estupor, convulsiones, coma e incluso la muerte debida a laringospasmo.

#### J. Acidosis

En muchos pacientes con pancreatitis aguda intensa se presenta acidosis metabólica. La acidosis se debe sobre todo a la acidosis láctica resultante de la hipotensión y el estado de choque. Sin embargo, en los pacientes con necrosis pancreática extensa y hemorragia existen destrucción o disfunción de los islotes pancreáticos, lo cual da

origen a la producción deficiente de insulina y a la cetoacidosis diabética.

#### K. Hiperpotasemia e hipopotasemia

La fase inicial de la pancreatitis aguda, caracterizada por la inflamación aguda y la necrosis tisular, a menudo da lugar a la liberación de grandes cantidades de potasio hacia la circulación. Esta liberación, combinada con hipovolemia y acidosis, con frecuencia causa hiperpotasemia. Más tarde, después de la reposición de líquido y la corrección de la acidosis, el potasio sérico puede disminuir a valores peligrosamente bajos.

#### L. Hiperlipidemia

Los cuadros agudos de pancreatitis, en particular los debidos al abuso del alcohol, a menudo se acompañan con hiperlipidemia notable. Se estima que el mecanismo se relaciona con la reducida liberación y actividad de las enzimas lipoproteína lipasa endotelial y plasmática.

#### M. Hiperglucemia

Cerca de 25% de los pacientes presenta hiperglucemia y alrededor de 10% presenta glucosuria transitoria. La hiperglucemia es frecuente y se estima relacionada con la menor liberación de insulina por las células de los islotes pancreáticos, combinada con las mayores concentraciones circulantes de catecolaminas y glucocorticoides provenientes de la glándula suprarrenal.

#### N. Flemón pancreático, pseudoquistes, ascitis o abscesos

El flemón pancreático consiste en una masa sólida de tejido pancreático inflamado, detectable mediante TC o IRM, la cual por lo general se resuelve de manera espontánea (cuadro 15-3).

Aproximadamente 10 a 20% de pacientes con pancreatitis aguda desarrolla necrosis pancreática, que conlleva una cifra de mortalidad de 15 a 20%. La tomografía computarizada dinámica con aumento de contraste que se realiza dentro de las 24 a 48 horas posteriores a la hospitalización, puede ayudar a determinar el grado de necrosis.

La necrosis pancreática infectada y el absceso pancreático se presentan cuando existe infección bacteriana del tejido necrótico en, y alrededor del, páncreas inflamado. Por lo general, estas infecciones se diagnostican por aspiración del páncreas con aguja guiada con TC. Un absceso se define por la presencia de una o más colecciones localizadas de pus. La necrosis infectada tiene lugar en promedio de 1 a 2 semanas y los abscesos de 5 a 6 semanas o más después del inicio de los síntomas. Estas complicaciones sépticas de la pancreatitis aguda son graves y potencialmente ponen en peligro la vida. La necrosis pancreática infectada tiene un índice de mortalidad de 20 a 50% pero los abscesos, si se tratan de manera apropiada con catéter percutáneo o drenaje quirúrgico abierto y antibióticos, tienen un índice de mortalidad relativamente bajo.

Una colección de fluido pancreático agudo es una colección de secreciones pancreáticas ricas en enzimas que

se presenta 48 h después del inicio de los síntomas, localizada en, o cerca del páncreas, sin una pared bien definida de tejido de granulación o de tejido fibroso. Ocurre en 30 a 50% de los pacientes con pancreatitis aguda y a menudo son llamados incorrectamente pseudoquistes. La mayor parte de ellos se cura; tan sólo 10 a 15% evoluciona a pseudoquistes con complicaciones relacionadas.

Los pseudoquistes agudos se llaman así porque son cavidades no alineadas con el epitelio que contienen plasma, sangre, pus y jugo pancreático, presente por lo menos durante cuatro semanas o más.

Por lo general se presentan después de la recuperación de un ataque agudo y se originan por la destrucción parenquimatosa y la obstrucción ductal. Algunos ácinos continúan secretando jugo pancreático, pero en virtud de que éste drena normalmente se colecta en una porción de tejido necrótico y forma el pseudoquiste (figura 15-6). Conforme se secreta más jugo, el quiste puede crecer progresivamente y comprimir las estructuras adyacentes como la vena porta (y dar lugar a hipertensión porta), el colédoco (y originar ictericia o colangitis), o el intestino (y producir obstrucciones de la salida gástrica o del intestino). Con menos frecuencia el pseudoquiste puede erosionar la pared intestinal y romperse hacia la luz intestinal y dar origen a hemorragia gastrointestinal.

La ascitis pancreática tiene lugar cuando se desarrolla una conexión directa entre el pseudoquiste pancreático y la cavidad peritoneal. Dado el origen de esta ascitis, no sorprende que el líquido ascítico se asemeje al jugo pancreático, y se caracteriza por un exudado con concentraciones altas de proteína y de amilasa. La ascitis pancreática también puede ser causada por una fistula que conecta el conducto pancreático y la cavidad perito-

neal. Si no se trata, la ascitis pancreática masiva puede ocasionar derrames pleurales, necrosis grasa subcutánea o un síndrome compartamental abdominal, con incremento rápido y agudo de la presión abdominal que causa isquemia intestinal seguida de múltiples disfunciones de otros órganos.

Se deben sospechar fistulas pancreáticas causadas por la interrupción del conducto pancreático en pacientes que desarrollan ascitis pancreática o derrames pleurales. Las fistulas pueden ser internas, conectar espacios pericárdicos o pleurales, colon, intestino delgado o conducto biliar, o externas, y drenar a través de la piel.

Para su conveniencia, las complicaciones de pancreatitis aguda se listan en el cuadro 15-3.

### Evolución y pronóstico

La intensidad de la pancreatitis aguda puede estimarse con varios métodos: valoración clínica, pruebas bioquímicas, criterios pronósticos de Ranson, lavado peritoneal y tomografía computarizada. El cuadro 15-4 lista los criterios de Ranson; los signos pronósticos adversos que se correlacionan con la morbilidad y la mortalidad en la pancreatitis aguda.

La mayoría de los pacientes con pancreatitis aguda se recupera por completo con medidas médicas de apoyo. En seguida el páncreas se regenera y regresa a la normalidad, excepto por alguna leve cicatrización residual. La diabetes mellitus casi nunca se presenta después del ataque único de pancreatitis. Sin embargo, en algunos casos se forman uno o más pseudoquistes pancreáticos en las semanas o meses subsiguientes a la recuperación.

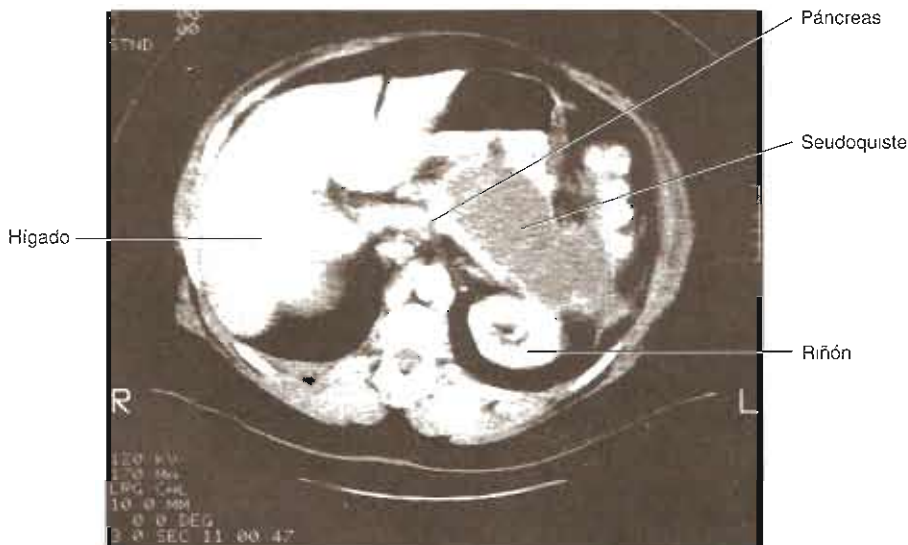


Figura 15-6. Pseudoquiste pancreático en TC. (Reproducida con autorización de Way LW [editor]: *Current Surgical Diagnosis & Treatment*, 10th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

**Cuadro 15-4. Signos pronóstico adversos en la pancreatitis aguda**

**I. Criterios de Ranson sobre la intensidad de la pancreatitis aguda<sup>1</sup>**

Criterios presentes al momento del diagnóstico o durante la admisión

- Edad superior a 55 años
- Cifra de leucocitos > 16 000/ $\mu$ L
- Glucosa sanguínea > 200 mg/dL
- LDH sérica > 350 UI/L
- AST > 250 UI/L

Criterios que se desarrollan durante las primeras 48 h

- Descenso del hematócrito > 10%
- Aumento de BUN > 5 mg/dL
- Calcio sérico < 60 mm Hg
- Déficit de base > 4 mEq/L
- Líquido secuestrado estimado > 6 L

Índices de mortalidad respecto del número de criterios presentes

Número de criterios	Índice de mortalidad
0 a 2	1%
3 a 4	16%
5 a 6	40%
7 a 8	100%

**II. Índice de gravedad CT<sup>2</sup>**

A. Grado CT de Balthazar y de Ranson (basado en la apariencia aumentada sin contraste)

- 0 Páncreas normal
- 1 Crecimiento difuso o focal
- 2 Anormalidades de la glándula con crecimiento peripancreático leve
- 3 Colección de líquidos dentro de una localización única
- 4  $\geq 2$  colecciones de líquidos o gas en el páncreas o inflamación circundante

B. Índice de gravedad de CT (basado en la perfusión dinámica [0 a 10])

Grado CT +	Necrosis	= Calificación total
0	Ninguno	= 0
1	Un tercio	= 2
2	Una mitad	= 4
3	> Una mitad	= 6
4		

**Otros signos de pronóstico pobre en pancreatitis aguda<sup>3</sup>**

A. Datos objetivos

- 1. > 3 criterios de Ranson
- 2. Resultado APACHE > 8
- 3. Hemoconcentración, con hematócrito > 48%
- 4. Índice de gravedad de CT > 6

B. Insuficiencia orgánica

C. Complicaciones locales

- 1. Necrosis
- 2. Absceso
- 3. Seudoquistes

Modificado de Way, LW (editor): Current Surgical Diagnosis & Treatment, 10th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1994; por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

Modificado por Balthazar EJ et al.: Acute pancreatitis: Value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990;174:331.

Modificado por Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. Gastroenterol Clin North Am 2003;32:1169.

La evolución inicial de la pancreatitis alcohólica se caracteriza por exacerbaciones agudas recurrentes y la evolución tardía por insuficiencia pancreática progresiva. Sin embargo, entre las personas con pancreatitis alcohólica aguda recidivante se pueden diferenciar dos grupos desde el punto de vista de pronóstico. Aproximadamente 75% de los casos evoluciona a pancreatitis crónica avanzada, caracterizada con calcificación e insuficiencia pancreáticas. El resto no progresa y no desarrolla dilatación de los conductos pancreáticos. Todavía no se han elucidado los factores causantes de esta evolución.

La gravedad de la pancreatitis aguda se puede estimar por varios métodos: valoración clínica, pruebas bioquímicas, lavado peritoneal, TC y criterios pronósticos (cuadro 15-4).

Los estudios han demostrado que son predictores importantes de mortalidad: 1) insuficiencia de más de un sistema orgánico en la fase temprana de la pancreatitis aguda o, 2) necrosis pancreática asociada con desarrollo posterior de insuficiencia multiorgánica. La insuficiencia orgánica, definida por los criterios del 1992 *Atlanta Symposium*, incluye los siguientes parámetros: choque con presión arterial sistólica < 90 mm Hg; insuficiencia respiratoria con PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg; insuficiencia renal con creatinina sérica > 2 mg/dL después de reanimación con líquidos; y sangrado gastrointestinal > 500 mL de pérdida de sangre en un periodo de 24 h. La falla orgánica múltiple se define como un síndrome de insuficiencia orgánica progresiva, pero potencialmente reversible, que implica dos o más sistemas lejanos al ataque original. El pronóstico del paciente está relacionado en forma directa con la cantidad de órganos con insuficiencia. Los sistemas pulmonar, renal, cardiovascular, del SNC y de la coagulación son los implicados con mayor frecuencia.

Alrededor de 20% de los pacientes desarrolla un ataque mortal o grave. La pancreatitis aguda grave es una enfermedad sistémica con dos fases distintas. La primera es SRIS, causada por los efectos sistémicos de mediadores proinflamatorios que se discutieron antes que pueden ocasionar disfunciones sistémicas de órganos múltiples dentro de las primeras 72 h. La segunda fase es una descompensación incontrolada, que induce evolución a complicaciones locales intraabdominales y pancreáticas seguidas algunas veces por insuficiencia sistémica de órganos múltiples, culminando en la muerte. El manejo apropiado de la pancreatitis grave incluye identificación de los pacientes en riesgo, tratamiento intensivo de las causas identificables (p. ej., intervención de urgencia por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [CPRE] y esfinterectomía en pancreatitis de cálculos biliares), manejo de SRIS (p. ej., administración de lexipafant), y prevención y tratamiento de complicaciones (p. ej., drenaje y antibióticos para el absceso).

La cifra total de mortalidad para la pancreatitis aguda es 5 a 10% pero aumenta hasta 35% o más en casos complicados. Las muertes ocurren a menudo como consecuencia de un choque hemorrágico, CID, SIRA o sepsis.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los síntomas y signos de presentación en la pancreatitis aguda?
- ¿Cuáles son las causas más frecuentes de pancreatitis aguda?
- ¿Cuáles fármacos se asocian a menudo con pancreatitis?
- ¿En qué consiste el mecanismo fisiopatológico por el cual se presenta la pancreatitis hemorrágica?
- ¿En qué consisten las complicaciones de la pancreatitis severa?
- ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales tiene lugar cada una de las complicaciones de la pancreatitis severa?

## PANCREATITIS CRÓNICA

### Presentaciones clínicas

La pancreatitis crónica es un padecimiento recidivante causante de dolor abdominal intenso, insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, anomalías graves de los conductos y calcificaciones pancreáticas. La prevalencia del trastorno es de aproximadamente 30 por 100 000 personas y la incidencia anual menor de 10 por 100 000. En la pancreatitis crónica se presenta inflamación crónica del parénquima, la cual da lugar a destrucción progresiva de los ácinos, estenosis y dilatación de los conductillos, y a fibrosis de la glándula. Finalmente, se deterioran las funciones exocrinas de la glándula (véase Insuficiencia pancreática adelante) y algunas veces, también, las funciones endocrinas de ésta (capítulo 18).

### Etiología

En algún tiempo se consideró que la pancreatitis crónica simplemente era causada por los cuadros recidivantes de pancreatitis aguda. Sin embargo, se dispone de alguna evidencia de que las pancreatitis aguda y crónica debidas a otras causas constituyen entidades patogénicas diferentes. Los pacientes que desarrollan pancreatitis aguda tienen un promedio de 13 años de edad más que las personas con inicio de pancreatitis crónica calcificada. Además, las dos enfermedades se han relacionado con causas diferentes. Finalmente, en la pancreatitis aguda el páncreas está normal antes del ataque y los cambios patológicos son completamente reversibles si el paciente sobrevive; en tanto que en la pancreatitis crónica la glándula está anormal antes del ataque y los cambios patológicos no revierten.

La causa principal de la pancreatitis crónica corresponde al alcoholismo crónico, el cual explica cerca de 70 a 80% de los casos. El resto se debe a causas diversas listadas en el cuadro 15-5. En 1788, Cawley fue el primero en informar la correlación del alcoholismo con la

**Cuadro 15-5. Causas de pancreatitis crónica**

Abuso de alcohol
Obstrucción de conductos (p. ej., cálculos biliares)
Páncreas <i>divisum</i> <sup>1</sup>
Tropical (desnutrición, toxina)
Hipercalcemia (p. ej., hiperparatiroidismo)
Hiperlipidemia
Fármacos
Trauma
Autoinmunitaria
Hereditaria
Fibrosis quística (mucoviscidosis)
Idiopática

<sup>1</sup> Una variante anatómica en la que la cabeza y el cuerpo del páncreas son glándulas separadas.

pancreatitis crónica. Este autor describió a un "un joven de vida disipada" con diabetes y emaciación. En la necropsia el páncreas estaba "lleno de cálculos". Los pacientes con pancreatitis crónica debida al abuso del alcohol por lo general tienen una larga historia (6 a 12 años) de intenso consumo de alcohol (150 a 175 g/d) antes del inicio de la enfermedad. En los alcohólicos las deficiencias de cinc y de selenio pueden inhibir la destrucción de los radicales libres de oxígeno.

La obstrucción a largo plazo del conducto pancreático también puede producir pancreatitis crónica. La obstrucción puede deberse a tumor periampuloso, estenosis papilar, quiste, constricción cicatrizal o traumatismo. El páncreas *divisum*, también puede dar origen a pancreatitis crónica debido a una obstrucción en la papila menor. Se estima que la pancreatitis crónica tropical es una forma juvenil de la pancreatitis crónica calcificante en las personas no alcohólicas y se debe a las insuficiencias proteinica o multinutricional, las cuales pueden dar lugar al deterioro en la depuración de los radicales libres, o a la ingestión de una sustancia tóxica como los cianógenos y la raíz de la yuca. Se sabe que los cianógenos inhiben diversas enzimas antioxidantes. Por tanto, la ingestión de yuca puede promover la generación irrestricta de radicales libres con efectos tóxicos. La hipercalcemia crónica puede producir pancreatitis. Por ejemplo, 10 a 15% de los pacientes con hiperparatiroidismo desarrolla pancreatitis. Se estima que en la patogénesis tiene importancia la precipitación intraductal del calcio y la estimulación de la secreción enzimática del páncreas. En algunos casos de pancreatitis crónica con características de síndrome de Sjögren puede estar involucrado un mecanismo autoinmunitario. La pancreatitis crónica hereditaria, caracterizada por episodios recidivantes de dolor abdominal con inicio en la niñez, explica aproximadamente 1% de los casos. Se transmite como un trastorno genético autosómico dominante con penetrancia incompleta (~ 80%). La pancreatitis crónica hereditaria también se ha relacionado con mutaciones en el gen *PRSSI* o en el gen *SPINK1/PSTI* del tripsinógeno catiónico (comentadas antes).

Algunos casos se deben a fibrosis quística (mucoviscidosis; véase antes).

En muchos casos resulta imposible identificar causa alguna. Por razones desconocidas, recientemente se ha incrementado la incidencia de la pancreatitis crónica.

**Patología**

Como se mencionó antes, en la pancreatitis aguda el dato histopatológico fundamental es la necrosis grasa peripancreática e intrapancreática. En la pancreatitis aguda en resolución se presenta la organización de la necrosis grasa con fibrosis perilobular temprana o pseudoquistes paripancreáticos. Sin embargo, cuando la pancreatitis aguda es intensa afecta los depósitos intrapancreáticos de grasa y puede evolucionar a una pancreatitis crónica.

En la etapa inicial de la pancreatitis crónica los pseudoquistes se presentan en la mitad de los casos (52%), y existe una fibrosis con acentuación focal de tipo perilobular, y en menor grado intralobular. En tanto que las fibrosis intralobular y perilobular del páncreas constituyen una marca distintiva de la pancreatitis alcohólica, también se encuentran con frecuencia entre los pacientes con dependencia y abuso del alcohol que no tienen antecedentes de pancreatitis. La fibrosis notable, las distorsiones ductales y la presencia de cálculos intraductales constituyen las características principales de la pancreatitis crónica avanzada. Los pseudoquistes se presentan con menos frecuencia (36%). Los linfocitos T CD4 y CD8 constituyen los subconjuntos predominantes en los infiltrados inflamatorios de la pancreatitis crónica.

Por tanto, desde el punto de vista histopatológico, la pancreatitis crónica se caracteriza por la cicatrización y el encogimiento del páncreas debidos a fibrosis y atrofia de los ácinos y a la estenosis y dilatación de los conductillos. Macroscópicamente, el proceso por lo general involucra toda la glándula, pero en aproximadamente 33% de los casos está localizado, más a menudo para afectar la cabeza y el cuerpo de la glándula. Con frecuencia los conductos y los conductillos están llenos con secreciones espesas o cálculos. Entre 36 y 87% de los pacientes con pancreatitis crónica presenta cálculos ductales. La glándula puede tener una dureza pétrea como resultado de la esclerosis y la calcificación difusas, y puede necesitarse biopsia para diferenciar la pancreatitis crónica del carcinoma pancreático (véase Carcinoma pancreático, después). Microscópicamente, existe pérdida de los ácinos, dilatación de los conductillos, fibrosis notable e infiltración linfocitaria. Por lo general se conservan los islotes de Langerhans.

**Patogénesis**

El cuadro 15-6 presenta una clasificación de pancreatitis basada en la patogénesis y el cuadro 15-7 lista los mecanismos patogénicos propuestos para la pancreatitis crónica.

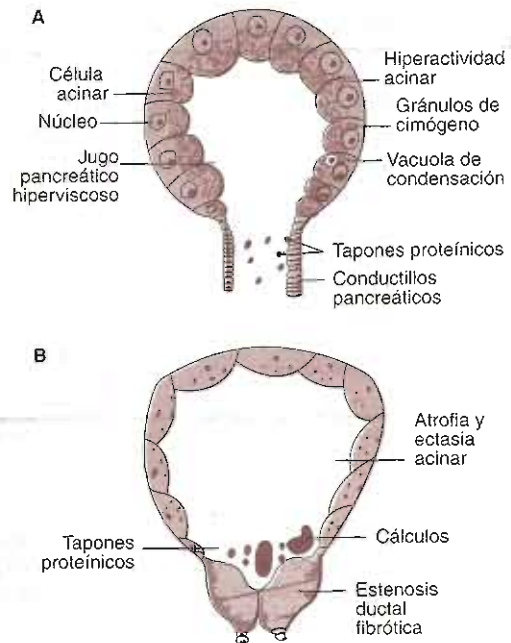
Para la pancreatitis crónica litógena se han propuesto varios mecanismos patogénicos diferentes. Una teoría

**Cuadro 15-6. Clasificación patogénica de la pancreatitis<sup>1</sup>**

Clase	Subclasificación	Características
Pancreatitis aguda	Pancreatitis leve	Necrosis grasa
	Pancreatitis severa (necrosante)	Necrosis por coagulación Necrosis hemorrágica
Pancreatitis crónica	Pancreatitis litógena	Tapones proteínicos Cálculos
	Pancreatitis obstructiva	Obstrucción del conducto pancreático principal
	Pancreatitis inflamatoria	Infiltración por células mononucleares Necrosis de células acinares
	Fibrosis pancreática	Fibrosis perilobular difusa

<sup>1</sup> Modificado con autorización de Series *et al.*: Pathogenesis of chronic pancreatitis. Gut 1990;31:629, y Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 1995;71:67.

propone la hipersecreción de la proteína acinar (tripsinógeno) como el evento inicial (figura 15-7A). Los estudios ultraestructurales del tejido pancreático exocrino de los pacientes con pancreatitis crónica demuestran signos de hipersecreción proteínica; entre éstos se encuentran diámetros mayores de las células, los núcleos y los nucléolos; incremento en la longitud del retículo endoplásmico; aumento en la cantidad de vacuolas de condensación; y disminución en los gránulos de cimógeno. La



**Figura 15-7.** Modelo patogénico propuesto de pancreatitis crónica con énfasis en la hipersecreción de proteína acinar. **A:** En la pancreatitis crónica temprana hay una hiperactividad de las células acinares y secreción de jugo pancreático hiperviscoso con desequilibrio entre promotores e inhibidores de cálculos pancreáticos, lo cual causa la formación de un tapón proteínico. **B:** En la pancreatitis crónica avanzada hay una atrofia de las células acinares, estenosis y dilatación ductales y cálculos intraductales. (Reproducida con autorización de Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. Postgrad Med J 1995;71:67.)

**Cuadro 15-7. Mecanismos patogénicos propuestos para la pancreatitis crónica<sup>1</sup>**

<b>Mecanismos de "conducto grande"</b>
Reflujo biliar-pancreático
Obstrucción del esfínter de Oddi o hipersecreción
Aumento en la permeabilidad ductal
<b>Mecanismos de "conducto pequeño"</b>
Aumento en la viscosidad o hipersecreción de proteínas
Aumento en la lactoferrina
Disminución de la litostatina (proteínas de cálculo pancreático)
<b>Mecanismos celulares acinares</b>
Metabolitos tóxicos
Lesión de radicales libres sin oposición
Hiperestimulación de leucocitos
Hiperactividad lisosómica
Hiperactividad colinérgica
Tráfico anormal de proteínas
Fibrosis inducida por células estrelladas
Secuencia necrosis-fibrosis

<sup>1</sup> Modificado con autorización de Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions and misperceptions. Surg Clin-North Am 2001;81:379.

hipersecreción de la proteína acontece sin incrementos en las secreciones de líquido y de bicarbonato a cargo de las células ductales. Al mismo tiempo, existe un incremento en la proporción entre las hidrolasas lisosómicas (cathepsina B) respecto a las hidrolasas digestivas (tripsinógeno) debido a la activación del tripsinógeno. Se estima que a continuación tiene lugar la precipitación de la proteína intraductal en tapones de acuerdo con la modalidad siguiente: las litostatinas (anteriormente denominadas proteínas calculosas pancreáticas, o PSP) son péptidos secretados en el jugo pancreático, los cuales normalmente inhiben la formación de tapones proteínicos y la agregación de los cristales de carbonato de calcio para formar cálculos. El alcohol deteriora la secreción de litostatina a cargo de la célula acinar. Además, la litostatina H2/PSP-S1 se crea mediante la hidrólisis a cargo de la tripsina y la cathepsina B. Este péptido insoluble polimeriza en fibrillas que forman la matriz de los tapones proteínicos. Al mismo tiempo se presenta una hipersecreción de calcio en el jugo pancreático. La hipersecreción de calcio se desencadena primero mediante estímulos neurales (colinérgicos mediados vagalmente) u hormonales. Más tarde, conforme se erosiona la lámina basal del conducto pancreático como consecuencia del contacto con los tapones proteí-

nicos, se presentan las trasudaciones de la proteína sérica y del calcio en el jugo pancreático. La combinación de la formación de un tapón proteínico en el jugo pancreático espeso, viscoso, abundante en proteínas y supersaturado con carbonato de calcio, da lugar a la formación de los cálculos (piedras) (figura 15-7B). No hay una explicación para la deficiencia de litostatina, pero puede ser hereditaria o adquirida. El alcoholismo crónico y la desnutrición son causas adquiridas de deficiencia de litostatina. La disminución en las concentraciones de otros factores inhibidores de la nucleación, como el inhibidor local de la tripsina y el citrato, en el jugo pancreático promueve aún más la formación de tapones y cálculos pancreáticos. La concentración de lactoferrina, una proteína macromolecular que contiene hierro, se eleva en las secreciones pancreáticas de los pacientes alcohólicos con pancreatitis. La lactoferrina puede inducir agregación de grandes proteínas acidófilas, como la albúmina; de esta forma, participa en la formación de tapones proteínicos. De igual forma, GP2, una proteína anclada con glucosilfosfatidilinositol, podría tener sitio en el desarrollo de tapones de proteína. La GP2 se libera de la superficie apical de las células acinares hacia los conductos pancreáticos en concentraciones relativamente elevadas. La GP2 induce la agregación en un pH menor de 7.0 y el jugo pancreático de los pacientes con pancreatitis crónica casi siempre tiene un pH menor a ese. Finalmente, en las etapas avanzadas de la pancreatitis crónica los cálculos provocan la formación de constricciones ductales fibróticas y ectasia ductal, de atrofia de la célula acinar y atrofia parenquimatosa distal a los conductos obstruidos.

Otra teoría propone una secuencia de necrosis-fibrosis, en la cual la necrosis focal durante los ataques recidivantes de pancreatitis aguda induce la cicatrización y la fibrosis, lo que origina pancreatitis crónica litógena (figura 15-8A). En este escenario la lesión vascular durante la pancreatitis aguda produce anoxia, necrosis e inflamación crónica celulares, con la fibrosis subsiguiente. En particular, las necrosis grasas periacinar y periductal inducen fibrosis periductal, la cual obstruye parcialmente los conductos interlobulares. En seguida la estasis dentro de los conductillos forma el tapón proteínico y el cálculo en el jugo pancreático (figura 15-8B). A continuación, la obstrucción total de los conductos por los cálculos induce la necrosis de la célula acinar, la inflamación y la fibrosis (figura 15-8C). Al parecer el factor  $\beta$  del crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) media la síntesis del colágeno después de la lesión pancreática.

El estrés oxidativo también puede tener responsabilidad en la pancreatitis crónica. De acuerdo con esta teoría, la activación inapropiada de las enzimas en el citocromo P450 pancreático (p. ej., mediante el alcohol), causa la peroxidación de los lípidos merced del exceso de radicales libres de oxígeno. Se estima que el depósito lipídico resultante en el citoplasma basal de las células acinares desencadena el desarrollo de la fibrosis. El estrés oxidativo y la oxidación de los lípidos en la membrana dan lugar a un proceso inflamatorio, quizá mediado por quimiocinas como atrayentes de las células mononucleares.

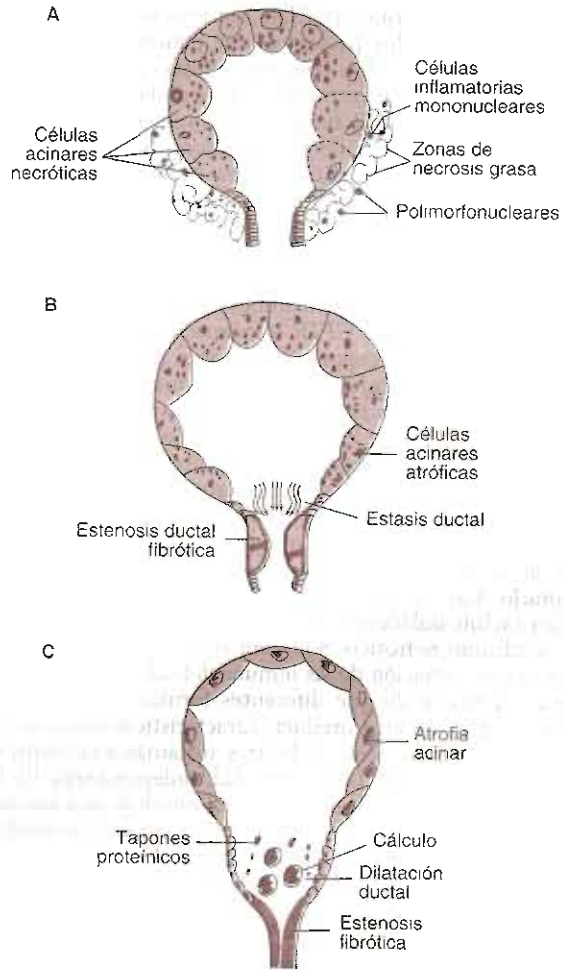


Figura 15-8. Modelo patogénico propuesto para pancreatitis crónica con énfasis en la secuencia de pancreatitis aguda seguida de pancreatitis crónica. A: En la pancreatitis aguda hay necrosis grasa y de las células acinares, e infiltración de células inflamatorias. B: Más tarde, hay cicatrización y fibrosis. C: Finalmente, aparecen los cambios de la pancreatitis crónica, los cuales incluyen atrofia de células acinares, formación de tapones proteínicos y de cálculos, y estenosis y ectasia ductales. (Reproducida con autorización de Sidhu SS, Tandon RK: The pathogenesis of chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 1995;71:67.)

En los casos de pancreatitis crónica debidos a obstrucción de los conductos pancreáticos, la obstrucción antecede al desarrollo de la pancreatitis. La patogénesis probablemente involucra aumento en las presiones en el propio conducto pancreático, el cual causa isquemia, necrosis e inflamación de las células acinares. Sin embargo, el epitelio ductal se preserva. Es menos frecuente que haya tapones de proteína calcificada y cálculos. Muchos pacientes con pancreatitis crónica idiopática también tienen hipertensión ductal.

Las mutaciones en el gen localizada en el cromosoma 7q32 del regulador de conductancia transmembrana



de la fibrosis quística (*CFTR*) son más frecuentes de lo esperado entre los pacientes con pancreatitis crónica, sobre todo en aquellos con pancreatitis crónica idiopática. Este hallazgo incrementa la probabilidad de que las mutaciones en *CFTR* aumenten el riesgo de pancreatitis después de la exposición a alcohol o ciertos fármacos. En pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística, la mutación del gen *CFTR* causa función inadecuada de *CFTR*, el canal de cloruro localizado en la superficie luminal del conducto celular pancreático que está sumamente implicado en la secreción de bicarbonato. Las principales mutaciones en ambos alelos ocasionan pérdida de la función de *CFTR* e incapacidad de hidratar la mucosa, lo que ocasiona secreciones espesadas y obstrucción de los conductos. Debido a que la función pancreática puede ser mantenida con tan poca función de *CFTR* como 1% de lo normal, tan sólo mutaciones graves de *CFTR* que generan poca proteína o proteína no funcional causan pancreatitis crónica e insuficiencia pancreática.

Finalmente, se estima que la pancreatitis inflamatoria crónica se produce mediante un mecanismo autoinmunitario. Las características clínicas concomitantes pueden incluir sialadenitis bilateral, colestasis intrahepática y síndrome nefrótico. Son característicos los aumentos en la concentración de las inmunoglobulinas séricas. Además, el hecho de que diferentes formas etiológicas de pancreatitis crónica originen características histológicas similares y reacciones celulares inflamatorias comparables sugiere que la enfermedad, independiente de la causa subyacente, alcance una vía inmunológica común más allá de la cual parece evolucionar como una entidad distintiva única.

### Fisiopatología

La mala digestión en la pancreatitis crónica causa varios factores. La inflamación de duración prolongada y la fibrosis del páncreas pueden destruir el tejido exocrino, lo que ocasiona una entrega inadecuada de las enzimas digestivas al duodeno en los periodos prandial y posprandial. Esta mala digestión se empeora por la entrega inadecuada de bicarbonato al duodeno, con la consecuente inactivación del ácido gástrico de enzimas y ácidos biliares. También pueden contribuir la dismotilidad gástrica y la obstrucción mecánica por la fibrosis en la cabeza pancreática. De este modo, la pancreatitis crónica puede ocasionar profunda esteatorrea de la insuficiencia pancreática. Existe una correlación directa entre la gravedad de los hallazgos histológicos y la disfunción pancreática exocrina, como se estima por la prueba de secretina-CCK (véase después).

Los estudios de los pacientes con pancreatitis crónica no han encontrado diferencias respecto a las personas saludables en las concentraciones plasmáticas basales de la CCK y del polipéptido pancreático (PP), pero existen deterioros en la recirculación interdigestiva y en la liberación posprandial de la CCK y del PP. Al parecer la pancreatitis crónica no tiene efecto alguno sobre la motilidad intestinal.

Se ha encontrado que la excreción fecal de ácido biliar en la pancreatitis crónica es tres veces mayor que en las personas saludables. La malabsorción del ácido biliar se relaciona con el deterioro en la secreción del bicarbonato pancreático; por lo general no se observa sino hasta que el gasto de bicarbonato está notablemente disminuido ( $< 0.05$  mEq/kg/h). Tal malabsorción del ácido biliar puede producir la hipocolesterolemia que se presenta en los pacientes con pancreatitis crónica.

El deterioro de la función exocrina durante la pancreatitis crónica también puede dar lugar al incremento en la estimulación del páncreas mediada por CCK.

Se ha demostrado resistencia hepática a la insulina, quizá relacionada con una disminución en los receptores insulínicos de gran afinidad en la membrana celular del hepatocito. En las ratas, el enlace de la insulina mejora después de la administración de polipéptido pancreático.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica se listan en el cuadro 15-8. El síntoma principal de la pancreatitis crónica consiste en dolor abdominal intenso, ya sea constante o intermitente. El dolor abdominal a menudo irradia hacia la parte media de la espalda o hacia la escápula, y se incrementa después de comer. Algunas veces se alivia al sentarse erguido o inclinado hacia adelante. Se estima que el dolor deriva de la dilatación del sistema de conductos, la cual produce hipertensión ductal, inflamación del parénquima, que produce isquemia pancreática; o de la actividad enzimática focal y de la destrucción de la vaina perineural que exponen los axones a las citocinas liberadas por las células inflamatorias y, finalmente, dan origen a la fibrosis perineural. Los pacientes pueden presentar cuadros recidivantes de dolor abdominal intenso, vómito y aumento en la amilasa sérica (pancreatitis crónica recidivante). La ingestión continuada de alcohol puede incrementar la frecuencia de los episodios dolorosos, al menos cuando todavía existe relativa conservación de la función pancreática; al parecer la ingestión del alcohol tiene menos influencia en el desarrollo del dolor abdominal en la insuficiencia pancreática severa. No se ha encontrado correlación entre las mediciones de la presión parenquimatosa pancreática y el dolor.

La tríada clásica de pancreatitis crónica tropical consiste en dolor abdominal, esteatorrea y diabetes mellitus

**Cuadro 15-8. Manifestaciones clínicas de pancreatitis crónica**

Dolor abdominal
Náuseas
Vómito
Pérdida de peso
Malabsorción
Hiper glucemia, diabetes mellitus
Ictericia

que a menudo requiere insulina. De 10 y 20% de los pacientes con "pancreatitis indolora" se presenta con diabetes, ictericia, malabsorción o esteatorrea. La anorexia y la pérdida de peso acontecen con frecuencia, relacionadas con la malnutrición y la malabsorción derivadas de la insuficiencia pancreática.

Los hallazgos físicos incluyen sensibilidad epigástrica o del abdomen superior. La fiebre o una masa palpable sugieren complicación como absceso o seudoquistes.

El diagnóstico de pancreatitis crónica se basa sobre todo en los síntomas y los signos. Las concentraciones séricas de amilasa y de lipasa aumentan sólo en la minoría de los casos. En el resto de los casos las concentraciones de amilasa y lipasa permanecen normales o disminuyen, probablemente debido a la existencia de poco tejido pancreático residual. El hallazgo de calcificaciones pancreáticas en la radiografía abdominal a menudo sugiere el diagnóstico. Tales calcificaciones pancreáticas se observan en aproximadamente 30% de los casos. Las calcificaciones son en realidad los cálculos pancreáticos intraductales compuestos de carbonato de calcio y litostatinas. La ultrasonografía (endoscópica o abdominal) pone de manifiesto aumento del tamaño pancreático y dilatación ductal, y puede demostrar los seudoquistes en hasta 10% de los pacientes. La tomografía computarizada puede evidenciar las calcificaciones y las zonas quísticas que no se demuestran en la radiografía abdominal simple o en el ultrasonido.

Aproximadamente 5% de los pacientes desarrolla esclerosis pancreática intensa con afección de la cabeza del páncreas, lo cual da lugar a obstrucción del colédoco y del conducto pancreático. La obstrucción también puede deberse a un seudoquiste en la cabeza del páncreas. La obstrucción del colédoco causa ictericia profunda y persistente, semejante a la producida por el carcinoma pancreático. Se incrementan la bilirrubina y la fosfatasa alcalina séricas.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituye el mejor procedimiento imagenológico para valorar la intensidad y extensión de los cambios ductales. Los hallazgos de la CPRE incluyen la dilatación de los conductos, a menudo con zonas adyacentes de constricción, que dan lugar a la apariencia de una "cadena de lagos" o de "collar de perlas"; o conductos de calibre normal con los conductos menores adyacentes carentes de ramificaciones, lo que da una apariencia de árbol en invierno".

La función pancreática exocrina se valora mediante la prueba de CCK-secretina. En esta prueba se realizan mediciones basales del volumen de jugo pancreático, del gasto de amilasa y de la concentración del bicarbonato; a continuación, 30 min después de la inyección intravenosa de CCK y luego de 60 min después de la administración intravenosa de secretina.

Las pruebas más sencillas y menos invasivas incluyen la prueba de elastasa fecal, la prueba de bentiromida, la prueba de pancreolaurilo, y la prueba respiratoria de colestiril[<sup>14</sup>C]octanoato (véase Insuficiencia pancreática adelante).

La insuficiencia para secretar jugo pancreático provoca malabsorción de la grasa (esteatorrea) y de las vitaminas liposolubles, y pérdida de peso. El deterioro de la función exocrina se manifiesta por insuficiencia pancreática (véase después). Los estudios de detección en pacientes con pancreatitis crónica encontraron que la mayoría desarrolla, con el tiempo, disfunción exocrina. Un estudio documentó que 63% desarrolló disfunción exocrina dentro de los cinco años siguientes y 94% después de 10 años. La disfunción endocrina produce hiperglucemia, glucosuria y diabetes mellitus franca en 30 a 40% de los casos con pancreatitis crónica de larga duración.

Las complicaciones principales de la pancreatitis crónica corresponden a la formación de seudoquistes y a las obstrucciones mecánicas del colédoco y del duodeno. Las complicaciones menos frecuentes incluyen las fistulas pancreáticas con ascitis pancreática, derrame pleural o, a veces, derrame pericárdico; la trombosis de la vena esplénica con hipertensión porta; y la formación de un seudoaneurisma con dolor o hemorragia debidos a la expansión y a la presión sobre las estructuras adyacentes. Las fistulas resultan de la laceración del conducto pancreático. La trombosis de la vena esplénica acontece debido a que esta vena, que pasa a lo largo de la superficie posterior del páncreas, puede afectarse con la inflamación peripancreática. Los seudoaneurismas pueden afectar cualquiera de las arterias en las cercanías del páncreas, con mayor frecuencia las arterias esplénica, hepática, gastroduodenal y pancreaticoduodenal.

En los pacientes vigilados durante más de 10 años, la tasa de mortalidad es de 22%, con las complicaciones inducidas por la pancreatitis que explican 13% de las defunciones. Las causas principales de muerte corresponden a la enfermedad hepática alcohólica, las complicaciones posoperatorias y el cáncer. Los principales pronosticadores de mortalidad entre las personas con pancreatitis crónica corresponden a la edad avanzada en el momento del diagnóstico, el tabaquismo con cigarrillos y la ingestión de alcohol. El carcinoma pancreático se presenta en 3% y el extrapancreático en 4%.

## INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

### Presentaciones clínicas

La insuficiencia pancreática exocrina consiste en el síndrome de malabsorción resultante de los trastornos que interfieren con la actividad enzimática eficaz del páncreas. Debido a que la lipasa pancreática es fundamental para la digestión de la grasa, su ausencia da origen a la esteatorrea: heces grasas, abundantes y de color claro. Por otra parte, si bien para la digestión de carbohidratos y proteínas tienen importancia la amilasa y la tripsina pancreáticas, otras enzimas en los jugos gástrico e intestinal por lo general pueden compensar la pérdida de ellas. Por tanto, los pacientes con insuficiencia pancreática rara vez presentan malabsorción de carbohidratos y proteínas (pérdida de nitrógeno).

## Etiología

La insuficiencia pancreática por lo general es resultado de la pancreatitis crónica en los adultos y de fibrosis quística (mucoviscidosis) en los niños (cuadro 15-9). En algunos casos es consecuencia de la resección o del carcinoma pancreáticos. La insuficiencia pancreática se presenta después del trasplante de médula ósea y al parecer se relaciona con una enfermedad previa, aguda o crónica, de injerto contra el huésped. Cada uno de estos padecimientos disminuye considerablemente la cantidad de enzimas pancreáticas secretadas, a menudo hasta menos de 5% de lo normal.

También es común que se presente insuficiencia exocrina pancreática en pacientes que se recuperan de pancreatitis aguda grave, y su gravedad correlaciona con el grado de necrosis pancreática. También se relaciona con la gravedad de la insuficiencia endocrina coincidente, manifestada por el nuevo inicio de diabetes mellitus.

Con menor frecuencia la insuficiencia pancreática es originada por estados patológicos que producen hipersecreción de ácido gástrico. Por ejemplo, la secreción excesiva de gastrina por un gastrinoma (una neoplasia de la célula del islote compuesta de células G) da origen a la hipersecreción continua de ácido gástrico y a un jugo gástrico con pH muy bajo. En los pacientes afectados, el exceso de ácido gástrico sobrepasa la producción pancreática normal de bicarbonato y causa un pH anormalmente ácido en el duodeno. Este pH ácido, a su vez, disminuye, por otra parte la actividad de las cantidades adecuadas de enzimas pancreáticas.

**Cuadro 15-9. Causas de insuficiencia pancreática**

### Primarias

#### A. Disminución adquirida de la secreción de enzimas

Pancreatitis crónica (abuso del alcohol, trauma, hereditaria, idiopática)

Neoplasias pancreáticas, ampulares y duodenales

Resección pancreática

Desnutrición proteínica-calórica intensa, hipoalbuminemia

#### B. Disminución congénita de la secreción de enzimas

Fibrosis quística

Hemocromatosis

Síndrome de Shwachman (insuficiencia pancreática con anemia, neutropenia y anomalías óseas)

Deficiencias de enzimas (tripsinógeno, enterocinasa, amilasa, lipasas, proteasas, deficiencia de  $\alpha_1$  antitripsina)

### Secundarias

#### A. Destrucción intraluminal de enzimas gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison)

#### B. Disminución de la estimulación pancreática: enfermedad de la mucosa del intestino delgado (esprue no tropical)

#### C. Secreción inadecuada de enzimas: cirugía gástrica

1. Gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth I

2. Gastrectomía subtotal con anastomosis Billroth II

3. Vagotomía troncal y piloroplastia

## Patología y patogénesis

Normalmente, la actividad de las diversas enzimas pancreáticas disminuye durante el paso del duodeno al íleon terminal. Sin embargo, varían las tasas de degradación de las enzimas individuales, con la pérdida más rápida en la actividad de la lipasa y la pérdida más lenta en las actividades de la proteasa y de la amilasa. La actividad de la lipasa por lo general se destruye mediante proteólisis sobre todo por la acción de la quimiotripsina residual. Este mecanismo persiste en los pacientes con insuficiencia pancreática y ayuda a explicar el desarrollo más temprano de la malabsorción de la grasa respecto a las malabsorciones de proteínas y almidones.

La digestión normal de la grasa inicia en el duodeno, en el cual la lipasa pancreática hidroliza los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos, y las sales biliares permiten la solubilización en la vía de las micelas, de dichos ácidos grasos y monoglicéridos.

Los pacientes con destrucción del páncreas exocrino desarrollan alteraciones en la digestión y en la absorción de la grasa. En la clínica la malabsorción de la grasa se manifiesta como esteatorrea. Si bien la esteatorrea se debe sobre todo a la insuficiencia de la lipasa pancreática, la ausencia de la secreción pancreática de bicarbonato también contribuye a su presencia. Sin bicarbonato el quimo ácido proveniente del estómago inhibe la actividad de la lipasa pancreática y produce la precipitación de las sales biliares. La insuficiencia de éstas, a su vez, produce la falla en la formación de las micelas y la interferencia con la absorción de la grasa.

Finalmente, la ingestión crónica de alcohol interfiere con los dos mecanismos principales reguladores de la secreción pancreática exocrina: las vías colérgica y de la CCK.

## Fisiopatología

Las causas de malabsorción como consecuencia de la insuficiencia pancreática exocrina incluyen la pancreatitis crónica, la fibrosis quística, el cáncer pancreático, la gastrectomía parcial o total, y la resección pancreática. Cada una de estas causas se acompaña con cambios específicos en la fisiología gastrointestinal, entre los cuales se incluyen los cambios en el pH intraluminal, en el metabolismo del ácido biliar, en el vaciamiento gástrico y en la motilidad intestinal.

Por ejemplo, en la evolución de la pancreatitis crónica se presenta una estrecha interrelación entre la acidez gástrica, la insuficiencia pancreática exocrina y el deterioro de la digestión. Se ha encontrado que la acidez gástrica posprandial es significativamente mayor entre los pacientes con insuficiencia pancreática intensa, que entre aquellos con insuficiencia leve o sin tal insuficiencia. La inhibición de la secreción de ácido gástrico mediante los bloqueadores  $H_2$  como la cimetidina o los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, mejora la respuesta a la sustitución de la enzima pancreática y disminuye la excreción fecal de grasa. Sin

embargo, no da lugar a la eliminación completa de la esteatorrea.

Por otra parte, la pérdida gástrica puede dar lugar a un cambio considerable en la función del páncreas exocrino. Después de la gastrectomía total los pacientes con frecuencia desarrollan insuficiencia pancreática exocrina primaria con malabsorción y pérdida de peso. En el posoperatorio disminuyen considerablemente, respecto a los valores preoperatorios, el volumen del jugo pancreático, el gasto de bicarbonato y la secreción enzimática (amilasa, tripsina y quimiotripsina). Estas disminuciones probablemente son resultado de los cambios en la secreción hormonal gastrointestinal, los cuales modifican la regulación de la función pancreática. Por ejemplo, después de la gastrectomía la mayoría de los pacientes demuestra disminuciones basales en las secreciones posprandiales de gastrina y de polipéptido pancreático, e incremento en la secreción posprandial de la CCK.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas y los signos (cuadro 15-10) presentados por los pacientes con insuficiencia pancreática varían en algún grado con la enfermedad subyacente. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica a menudo tienen síntomas persistentes de dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómito. En los casos de pancreatitis crónica intensa, la calcificación de la glándula y la pérdida de las células de los islotes pueden preceder a la diabetes mellitus (véase Pancreatitis crónica, antes). Además, las manifestaciones clínicas de la malabsorción dependen de lo que se absorbe mal y de la duración de la existencia del proceso.

#### A. Esteatorrea

Los pacientes con esteatorrea por lo general describen las propias heces como voluminosas, malolientes, grasosas, espumosas, de color amarillo pálido, y flotantes. Sin embargo, se puede presentar una esteatorrea importante sin estas características. Esto se puede documentar si el paciente se coloca bajo administración de una dieta abundante en grasas (50 a 150 g/día) y se colectan todas las heces durante tres días para determinar la excreción

fecal diaria promedio de grasa. Un valor mayor a 7 g de grasa al día es anormal. La esteatorrea responde, a veces en forma drástica, al tratamiento con enzimas pancreáticas orales que casi siempre se ingieren con cada comida.

#### B. Diarrea

En los pacientes con malabsorción de grasa la diarrea puede ser causada por la acción catártica de los ácidos grasos hidroxilados. Estos ácidos grasos inhiben las absorciones del sodio y del agua en el colon. Con menos frecuencia, la malabsorción de carbohidratos produce diarrea acuosa, cólicos abdominales y timpanismo. En realidad, la malabsorción sintomática de los carbohidratos es menos frecuente en la insuficiencia pancreática debido a que la producción de la amilasa salival permanece sin cambio, y a que la disminución de la amilasa pancreática debe ser considerable antes de que se retrase la digestión intraluminal del almidón.

#### C. Hipocalcemia

La hipocalcemia, la hipofosfatemia, la tetania, la osteomalacia, la osteopenia (disminución en la densidad mineral ósea) y la osteoporosis se pueden presentar debido a la insuficiencia de la vitamina D liposoluble y al enlace del calcio dietético a los ácidos grasos sin absorber, con formación de complejos calcio-grasa insolubles (jabones) en el intestino.

#### D. Nefrolitiasis

La formación de jabones de calcio insolubles en el intestino también evita el enlace normal del oxalato al calcio dietético. El oxalato dietético permanece en solución y se absorbe en el colon, lo cual produce hiperoxaluria y predispone a la nefrolitiasis.

#### E. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

Aproximadamente 40% de los pacientes con insuficiencia pancreática demuestra malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), aunque las manifestaciones clínicas de la insuficiencia de esta vitamina son infrecuentes (anemia, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, y demencia). Al parecer la malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub> es originada por la menor degradación de los complejos normales de esta vitamina y la correspondiente proteína fijadora (proteína R), lo cual da lugar a menos vitamina B<sub>12</sub> libre para enlazar al factor intrínseco en el intestino delgado.

#### F. Pérdida de peso

La malabsorción de larga duración da origen a un catabolismo proteínico y a la consecuente pérdida de peso, emaciación muscular, fatiga y edema. A veces la pérdida de peso se presenta en los pacientes con pancreatitis crónica como consecuencia de que la comida exacerba el dolor abdominal, o por la anorexia producida por los narcóticos utilizados para controlar el dolor. En los pacientes que desarrollan diabetes mellitus la pérdida de peso puede deberse a la glucosuria. La pérdida de peso también puede originarse durante las hospitalizaciones repetidas.

Cuadro 15-10. Manifestaciones clínicas de insuficiencia pancreática<sup>1</sup>

Síntomas y signos	Porcentaje
Pérdida de peso	90
Esteatorrea (grasa en heces > 6 g/día)	48
Edema, ascitis	12
Debilidad	7
Hipoproteinemia	14
Malabsorción de vitamina B <sub>12</sub>	40

Modificado de Evans WB, Wolfaegeer EE: incidence and severity of nutritional deficiency states in chronic exocrine pancreatic insufficiency. Comparison with nontropical sprue. Am J Dig Dis 1966; 11:594. Con el amable permiso de Springer Science and Business Media.

## Pruebas y evaluación de laboratorio

Ya que existe una relación directa entre la producción duodenal (y por tanto, fecal) de elastasa 1 y la producción duodenal de lipasa, amilasa, tripsina y bicarbonato, las mediciones de la concentración de elastasa fecal se emplea como prueba de detección para la insuficiencia pancreática exocrina. El diagnóstico de insuficiencia pancreática se realiza mediante varias pruebas no invasivas de la función pancreática exocrina. Estas pruebas incluyen la prueba de la bentiromida, la prueba del pancreolaurilo y la del colesterol-[ $^{14}\text{C}$ ]octanoato. En estas pruebas se administran por vía oral sustratos para las enzimas digestivas pancreáticas, y se determinan los productos de la digestión de dichos sustratos. En la prueba de la bentiromida se administra ácido *N*-benzoil-L-tirosina-*p*-aminobenzoico como sustrato para la quimiotripsina. La escisión enzimática da ácido *p*-aminobenzoico, el cual se absorbe en el intestino y se mide en la orina. En la prueba de pancreolaurilo se administra dilaurato de fluoresceína y las esterasas pancreáticas liberan la fluoresceína que, una vez absorbida, se mide en la orina. La prueba del aliento con colesterol-[ $^{14}\text{C}$ ]octanoato mide el  $^{14}\text{CO}_2$  en la respiración a los 120 min después de la ingestión, lo cual permite una detección rápida de la insuficiencia pancreática exocrina. Los pacientes con pancreatitis crónica demuestran disminuciones notables en las excreciones del ácido *p*-aminobenzoico o de la fluoresceína, o del gasto de  $^{14}\text{CO}_2$  en el aliento.



### AUTOEVALUACIÓN

11. ¿En qué consisten las diferencias entre las pancreatitis aguda y crónica, desde el punto de vista de los síntomas y signos?
12. ¿Cuáles son los síntomas y los signos de la insuficiencia pancreática?

## CARCINOMA PANCREÁTICO

### Epidemiología y etiología

La incidencia del carcinoma pancreático se ha incrementado drásticamente, y la razón no está clara. En el 2004 se presentaron cerca de 31 860 casos nuevos y 31 270 muertes por cáncer pancreático en EUA. Esta enfermedad aporta aproximadamente 5 a 6% de las defunciones por cáncer y constituye la cuarta causa principal de muerte por cáncer entre los varones y la quinta causa de muerte ocasionada por cáncer entre las mujeres en EUA. El cáncer pancreático por lo general se presenta después de los 50 años de edad, y la incidencia se incrementa con la edad. Es algo más frecuente en varones que en mujeres. Un estudio inglés estima la incidencia estandarizada por edad en 8.4 casos por 100 000 mujeres y en 10.1

casos por 100 000 varones. Las series de necropsia documentan que el cáncer pancreático se ha identificado hasta en 2% de las personas objeto de examen *post mortem*.

Se desconoce la causa. La mayor parte de los casos de cáncer pancreático son esporádicos; una minoría ocurre (3%) en pacientes con una predisposición hereditaria. La enfermedad es seis veces más frecuente en las mujeres diabéticas que en las no diabéticas (pero no así en los varones diabéticos) y de 2.5 a 5 veces más frecuente en los fumadores de cigarrillos. También se ha encontrado que la colelitiasis y la pancreatitis crónica están asociadas con el cáncer pancreático. La pancreatitis crónica aumenta 10 a 20 veces el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma pancreático. Existe mucho más debate respecto a la participación de los factores dietéticos (café, ingestión abundante de grasa y consumo de alcohol). Se estima que las dietas con frutas y vegetales frescos son protectoras. Existe un incremento en la incidencia de cáncer pancreático entre los pacientes con pancreatitis hereditaria, en particular entre quienes desarrollan calcificaciones pancreáticas. Rara vez, el cáncer pancreático se hereda en una modalidad autosómica dominante asociado con la diabetes mellitus y la insuficiencia pancreática exocrina. También se ha identificado una predisposición genética en una cierta variedad de síndromes cancerosos familiares; incluyendo los síndromes mencionados en el cuadro 15-11.

### Patología

Los carcinomas se presentan más a menudo en la cabeza (70%) y el cuerpo (20%) que en la cola (10%) del páncreas. Prácticamente todos los carcinomas pancreáticos (99%) se originan en las células de los conductos y sólo unos cuantos (1%) en las células acinosas. Se considera que la neoplasia intraepitelial pancreática y los tumores mucinosos papilares intraductales son precursores de lesiones de adenocarcinoma ductal del páncreas. Los resultados del análisis molecular (p. ej., las mutaciones en el protooncogén *K-ras*) sugieren un origen celular monoclonal en al menos 95% de los casos.

Macroscópicamente, el cáncer pancreático se presenta como un tumor infiltrante indurado que obstruye el conducto pancreático y, de esta manera, a menudo produce inflamación de la glándula distal. Los carcinomas de la cabeza del páncreas tienden a obstruir el colédoco tempranamente en la evolución y dan lugar a ictericia y, cuando el tumor es grande, al ensanchamiento del asa duodenal C en las radiografías de contraste o en los estudios de imagen. Los tumores del cuerpo y de la cola tienden a presentar estos cambios tardíamente en la evolución y, por tanto, son muy grandes cuando se detectan. El cáncer pancreático con frecuencia produce fibrosis notable en las partes adyacentes (reacción desmoplásica).

Microscópicamente, 90% de los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas; el resto corresponde a carcinomas adenoescamoso, anaplásico y de célula acinar. El cáncer pancreático tiende a diseminarse hacia los tejidos circundantes e invade los órganos adyacentes a lo largo de la aponeurosis perineural, lo cual provoca dolor in-

Cuadro 15-11. Síndromes genéticos asociados con cáncer pancreático<sup>1</sup>

Síndrome	Modo de herencia	Gen	Locus cromosómico
Pancreatitis hereditaria	AD	<i>PRSS1</i> (tripsinógeno catiónico)	7q35
Cáncer colorrectal hereditario	AD	<i>MSH2</i> <i>MLH1</i> <i>PMS2</i> <i>PMS1</i>	2p 2p 7P 2q
Cáncer mamario u ovárico familiar	AD	<i>BRCA2</i>	13q
Menanoma atípico familiar	AD	<i>P16</i>	9p
Poliposis familiar	AD	<i>FAP</i>	—
Ataxia-telangiectasia	AR	<i>ATM</i>	11q22-23
De Peutz-Jeghers	AD	<i>STP11</i>	19p
Fibrosis quística	AD	<i>CFTR</i>	7

<sup>1</sup> Modificado con autorización de Hruban RH *et al.*: Genetics of pancreatic cancer: from genes to families. Surg Oncol North Am 1998;7:1, y de Sohn TA *et al.*: The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: a review. Surg Oncol 2000;9:95.

Clave: AD = autosómico dominante, AR = autosómico recesivo.

tenso, y en las vías de los linfáticos y el torrente sanguíneo, lo cual produce metástasis en los ganglios linfáticos regionales, el hígado y otros sitios más distantes (figura 15-9).

## Patogénesis

Igual que con otras neoplasias, durante el desarrollo del cáncer pancreático al parecer tienen lugar modificacio-

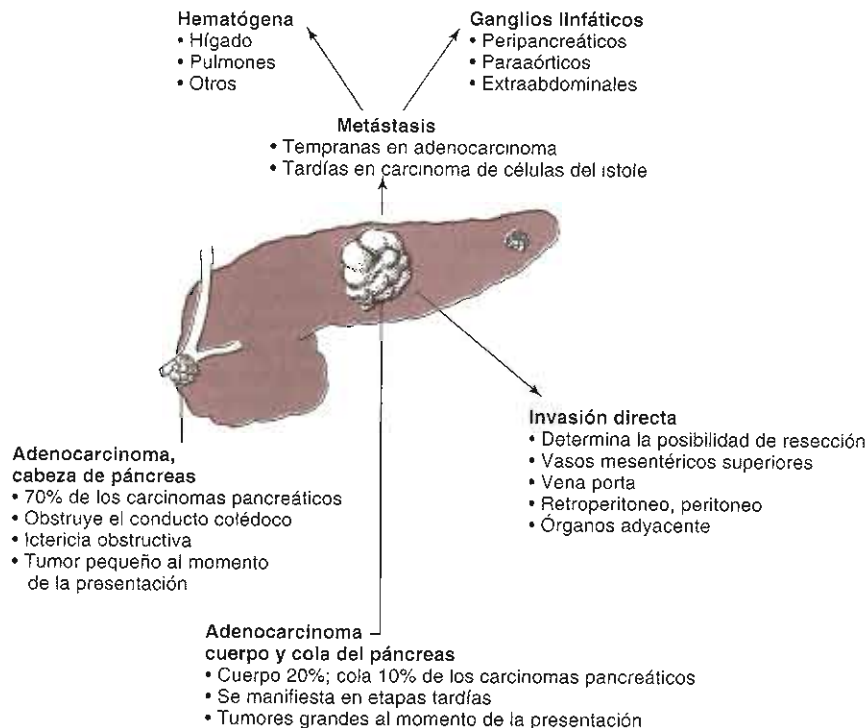


Figura 15-9. Cáncer pancreático: localización y patrón de diseminación. (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

nes genéticas moleculares específicas, entre las cuales se incluyen la activación de los oncogenes, la inactivación de los genes supresores de tumor y las mutaciones en los genes para la reparación de los pareados equívocos en el DNA. Por ejemplo, en más de 90% de los cánceres pancreáticos se han identificado las mutaciones típicas en el codón 12 del protooncogén *K-ras*. Estas mutaciones se pueden identificar a partir de los cepillados citológicos o del jugo pancreático obtenido en el momento de la canulación endoscópica retrógrada del conducto pancreático. En 50 a 75% de los adenocarcinomas pancreáticos también se ha detectado la mutación en el gen supresor de tumor *TP53*. Las pérdidas concurrentes de las funciones del *TP53* y del *K-ras* pueden contribuir a la agresividad clínica el cáncer. Además, en cerca de 90% de los casos, el gen supresor tumoral *P16*, localizado en el cromosoma 9p, está inactivo. Las mutaciones en los genes de reparación de discrepancias en el DNA también pueden conducir al cáncer pancreático. Parece que las mutaciones múltiples deben ocurrir para que se desarrolle el cáncer pancreático. Los síndromes de cáncer pancreático familiar se originan de mutaciones genéticas. Los ejemplos incluyen las mutaciones en *STK11* en el síndrome de Peutz-Jeghers y en los genes de reparación incompatible del DNA. El gen de reparación incompatible *BRCA2* se inactiva en ~ 7 a 10% de los cánceres pancreáticos. En el cuadro 15-11 se resumen los síndromes familiares y las alteraciones genéticas relacionadas con el cáncer pancreático.

En la pancreatitis crónica, una vía común para el desarrollo de cáncer pancreático puede ser a través del proceso inflamatorio crónico, incluyendo formación de estroma. Tal vez, los mediadores de la inflamación crónica en los conductos y el estroma fibrótico circundante apoyan una transformación a neoplasia, aunque no se conoce aún el mecanismo exacto. La transformación maligna de las células de los conductos pancreáticos humanos a menudo conduce a la regulación en descenso de la expresión de varios factores de crecimiento y receptores, incluidos los factores de estimulación del crecimiento (p. ej., TGF- $\alpha$ ) y los receptores con los que se unen (p. ej., factor de crecimiento epidérmico [EGF] y receptores similares a EGF). Todavía no se tiene la certeza sobre la manera en que estas modificaciones se relacionan con la patogénesis.

### Manifestaciones clínicas

Algunas veces las manifestaciones clínicas del cáncer pancreático son indiferenciables de las correspondientes a la pancreatitis crónica, en parte debido a que los cambios inflamatorios con frecuencia tienen lugar concomitantes con el carcinoma. Las manifestaciones clínicas (cuadro 15-12) del cáncer pancreático varían con la localización y el tipo histológico del tumor.

Los pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas por lo general presentan ictericia progresiva debida a la obstrucción del colédoco (figura 15-9). Algunas veces la obstrucción producida por el carcinoma localizado en la cabeza del páncreas es sugerida por la presen-

**Cuadro 15-12. Manifestaciones clínicas del carcinoma pancreático**

	Porcentaje
<b>Signos y síntomas<sup>1</sup></b>	
Dolor abdominal	73 a 74
Anorexia	70
Pérdida de peso	60 a 74
Ictericia <sup>2</sup>	65 a 72
Diarrea	27
Debilidad	21
Vesícula biliar palpable	9
Estreñimiento	8
Hematemesis o melena	7
Vómito	6
Masa abdominal	1 a 38
Tromboflebitis migratoria	< 1
<b>Pruebas de laboratorio anormales<sup>3</sup></b>	
↑ Fosfatasa alcalina	82
↑ 5'-Nucleotidasa	71
↑ LDH	69
↑ AST	64
↑ Bilirrubina	55
↑ Amilasa	17
↑ $\alpha$ Fetoproteína	6
↑ Antígeno carcinoembrionario (ACE)	57
↑ Albúmina	60

<sup>1</sup> Modificado de Anderson A, Bergdahl L: Carcinoma of the pancreas. *Am Surg* 1976;42:173; Y DE Hines LH, Burns RP: Ten years experience treating pancreatic and periampullary cancer. *Am J Surg* 1976;42:442.

<sup>2</sup> Con carcinoma de cabeza del páncreas.

<sup>3</sup> Modificado de Fitzgerald PJ *et al*: The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. *Cancer* 198;41:868.

cia de ictericia y de una vesícula biliar dilatada y palpable en el cuadrante superior derecho (ley de Courvoisier). La ley de Courvoisier establece que el aumento de volumen palpable de la vesícula biliar en un paciente con ictericia se debe a un carcinoma de la cabeza pancreática y no a cálculos biliares en el colédoco, ya que la vesícula biliar con cálculos biliares por lo general está cicatrizada por la inflamación y no se distiende.

Los pacientes con carcinoma del cuerpo o de la cola pancreáticos por lo general presentan dolor abdominal en el epigastrio, pérdida severa de peso, masa abdominal y anemia. Estos pacientes por lo general se presentan en etapas más tardías y más a menudo tienen metástasis a distancia, en particular hepáticas. Puede ocurrir tromboflebitis de la vena esplénica como complicación de los cánceres en el cuerpo o la cola de la glándula.

Alrededor de 70% de los pacientes con cáncer pancreático tiene deterioro en la tolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca.

Algunas veces los adenocarcinomas del páncreas se asocian con tromboflebitis superficial o con coagulación

intravascular diseminada, las cuales se estiman relacionadas con las tromboplastinas en las secreciones mucinosas del adenocarcinoma. Los infrecuentes carcinomas de célula acinar algunas veces secretan lipasa en la circulación y producen, en todo el cuerpo, necrosis del tejido subcutáneo (manifestada como erupciones dérmicas) y de la médula ósea (manifestada como lesiones óseas líticas).

En el suero de los pacientes con cáncer pancreático es posible encontrar diversos marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (ACE) CA 19-9, la  $\alpha$  fetoproteína, el antígeno oncofetal pancreático y la galactosilo transferasa II. Sin embargo, ninguno de estos marcadores tumorales tienen especificidad o valor predictivo suficientes para resultar útiles en la detección de la enfermedad. Las determinaciones de la amilasa y de la lipasa séricas carecen de valor para el diagnóstico.

En la evaluación de los pacientes sospechosos de tener cáncer pancreático, es de gran utilidad el ultrasonido endoscópico, la TC con medio de contraste y multidetector helicoidal o IRM, tanto para la detección del tumor (diagnóstico) como para la valoración de la extensión tumoral (etapa). En los pacientes con ultrasonido endoscópico, TC o IRM equívocos o inconcluyentes se recomienda la canalización endoscópica retrógrada del conducto pancreático (CERCP). Con la nueva técnica de imágenes de la tomografía con emisión de positrón [PET], en aproximadamente 95% de los pacientes con cáncer pancreático se observa un incremento en la captación del trazador radiomarcado 2[ $^{18}$ F]-fluoro-2-desoxi-D-glucosa. Tal captación no se presenta en los pacientes con pancreatitis crónica. La biopsia mediante aspiración percutánea con aguja fina se utiliza para confirmar el diagnóstico, en particular en los pacientes con cáncer del cuerpo o de la cola pancreáticos, y para evaluar los pacientes sospechosos de metástasis. A menudo se practica la TC helicoidal y ultrasonido endoscópico para delinear la anatomía vascular regional y buscar la invasión vascular importante del tumor, un signo de irreseabilidad.

Se han identificado factores pronóstico clínicos. Entre éstos se incluyen el tamaño del tumor, el sitio de éste, la etapa clínica, las metástasis a ganglios linfáticos, el tipo de cirugía, la anemia que requiere transfusión sanguínea, el estado clínico y la radioterapéutica adjunta. El pronóstico está influido también por las características histológicas como la invasión capsular, la invasión del vaso sanguíneo, la multicentricidad del tumor, la atipia epitelial en las partes no afectadas del páncreas y la infiltración linfocitaria en el borde tumoral. Finalmente, los pacientes se pueden diferenciar según el pronóstico mediante la citometría de flujo y el análisis morfométrico nuclear de la velocidad mitótica. Por ejemplo, en los estudios que utilizan el análisis del DNA de las muestras citológicas obtenidas mediante biopsia con aspiración con aguja fina, se encuentra que casi 25% de los pacientes tiene tumores diploides y el resto tumores tetraploides o aneuploides. Los tiempos correspondientes de supervivencia del paciente fueron de 8, 5 y 4 meses, respectivamente; y los tumores reseables fueron con mayor frecuencia de DNA diploide que los no reseables. Este hallazgo sugiere que los tumores diploides de

DNA representan un subconjunto de carcinomas pancreáticos algo menos agresivos. También tienen importancia pronóstica otras mediciones que reflejan la actividad proliferante de las células cancerosas, como la fracción en fase S y la tasa de mitosis.

Por desgracia, sólo cerca de 10% de los carcinomas pancreáticos se diagnostica en una etapa temprana cuando es posible la curación mediante resección radical. En la actualidad, la tasa de supervivencia al final de cinco años es menor de 5%, y tan sólo 15 a 20% de los pacientes a los que se les realizó resecciones de tumor curativas viven más allá de los cinco años. El mal pronóstico se debe principalmente a la etapa avanzada de la enfermedad al tiempo de presentación, a su extraordinaria progresión local del tumor y a su diseminación sistémica temprana. Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una supervivencia mediana corta (3 a 6 meses), y aquellos con enfermedad no metastásica avanzada en forma local, viven en promedio solamente un poco más (6 a 10 meses).



### AUTOEVALUACIÓN

13. ¿En qué consisten los factores de riesgo para el cáncer pancreático?
14. ¿Cuáles son los síntomas y signos frecuentes del cáncer pancreático?
15. ¿Cómo se puede hacer el diagnóstico de cáncer pancreático en un paciente con síntomas y signos sugerentes?



### CASOS CLÍNICOS

(Véanse las respuestas en el Capítulo 25)

Jonathan Fuchs, MD, MPH

#### CASO 52

Un médico de la sala de admisión recibe un llamado a la sala de urgencias para evaluar a una paciente de 58 años de edad con pancreatitis aguda que tiene antecedente de dos días con fiebre, anorexia, náuseas y dolor abdominal. En la que hay sospecha de pancreatitis, el médico preguntó acerca de un historial de síntomas similares. Hace dos meses se le atendió en la sala de urgencias por un episodio de dolor sordo tenaz en el cuadrante superior derecho del abdomen; se le practicó estudio ultrasonográfico que mostró múltiples cálculos biliares sin evidencia de obstrucción del conducto cístico o edema de la pared vesicular. En este momento, los valores séricos de amilasa y lipasa son



muy elevados. Al tercer día de evolución en el hospital, el médico recibe un llamado de urgencia para evaluar a la paciente por hipotensión, aumento en la disnea e insuficiencia respiratoria próxima. La paciente amerita intubación endotraqueal y ventilación mecánica. La radiografía torácica y la hipoxia grave apoyan el diagnóstico de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

### Preguntas

- ¿Por cuál mecanismo los cálculos biliares pueden causar pancreatitis?
- Al momento del ingreso, ¿qué antecedentes y pruebas de laboratorio adicionales deben obtenerse para aclarar el origen de la pancreatitis?
- Describir cómo la pancreatitis aguda puede complicarse con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

### CASO 53

Un varón de 52 años de edad con antecedente de abuso de alcohol desde hace 20 años acude con su médico de atención primaria por quejarse de episodios frecuentes de dolor recurrente en el epigastrio y el cuadrante superior izquierdo del abdomen. En el último mes, el dolor se ha vuelto casi continuo y solicitó morfina para controlarlo mejor. También comenta que desde hace poco las heces se han vuelto voluminosas y fétidas. Tiene antecedente de pancreatitis aguda relacionada con el alcohol. La exploración revela una pérdida de 4.5 kg en los últimos seis meses. Presenta cierta resistencia muscular sobre el epigastrio con sensibilidad a la palpación. Los ruidos intestinales están un poco disminuidos. Los niveles séricos de ami-

lasa y lipasa presentan incremento ligero. La radiografía abdominal muestra calcificaciones pancreáticas.

### Preguntas

- ¿Con qué frecuencia los bebedores desarrollan pancreatitis crónica?
- ¿Cuáles son los mecanismos propuestos de la pancreatitis crónica inducida por alcohol?
- Describir la patogénesis de la esteatorrea
- ¿Por qué un inhibidor de la bomba de protones sería útil para este paciente?

### CASO 54

Durante una reunión familiar, un viudo de 62 años de edad describe a su hijo que presenta letargo desde hace un mes. Él lo atribuye al estrés de la mudanza reciente de una casa grande con tres dormitorios a un departamento. Su nieta comenta que sus ojos se ven "amarillos" y que perdió una cantidad importante de peso desde la última vez que lo visitó. Al corroborar la ictericia indolora, su médico internista solicita una TC helicoidal con medio de contraste, la cual revela una masa de 3 cm en la cabeza del páncreas.

### Preguntas

- En la exploración física, se encuentra la vesícula palpable y un poco sensible. ¿Cuál es la importancia de este dato?
- ¿Qué alteraciones hematológicas pueden asociarse con el cáncer pancreático?
- ¿Cuáles son algunos de los factores clínicos pronósticos importantes?

## REFERENCIAS

### Generales

Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3rd ed. Appleton & Lange, 1998.

### Pancreatitis aguda

Khalid A, Slivka A: Approach to idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003;13:695.

Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1169

Lerch MM *et al.*: Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. *Med Clin North Am* 2000;84:549.

Raraty MG *et al.*: Acute pancreatitis and organ failure: Pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004;6:99.

Sakorafas GH *et al.*: Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:343.

Saluja AK, Steer ML: Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. *Digestion* 1999;60(Suppl 1):27.

### Pancreatitis crónica

Barman KK, Premalatha G, Mohan V: Tropical chronic pancreatitis. *Postgrad Med J* 2003;79:606.

Farrow B *et al.*: Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg* 2004;239:763.

Law NM, Freeman ML: Emergency complications of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1169.

Migliori M *et al.*: Does acute alcoholic pancreatitis precede the chronic form or is the opposite true? A histological study. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:272.

- Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. *Surg Clin North Am* 2001;81:379.
- Tazelaar JP, Kant JA: Genetic testing in chronic pancreatitis. *Expert Rev Med Diagn* 2003;3:799.

### Insuficiencia pancreática

- Ahmed N *et al.*: Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003;52:1159.
- Boreham B, Ammori BJ: A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: Correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency. *Pancreatol* 2003;3:303.
- Dumasy V *et al.*: Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1355.
- Migliori M *et al.*: Exocrine pancreatic function after alcoholic or biliary acute pancreatitis. *Pancreas* 2004;28:359.

- Petersen JM, Forsmark CE: Chronic pancreatitis and maldigestion. *Semin Gastrointest Dis* 2002;13:191.
- Sonwalkar SA *et al.*: A prospective, comparative study of the paraaminobenzoic acid test and faecal elastase 1 in the assessment of exocrine pancreatic function. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:467.

### Carcinoma pancreático

- Brankin AV *et al.*: Molecular pathogenesis of precursor lesions of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathology* 2003;35:14.
- Farrow B *et al.*: Inflammatory mechanisms contributing to pancreatic cancer development. *Ann Surg* 2004;239:763.
- Safioleas MC, Moulakakis KG: Pancreatic cancer today. *Hepatogastroenterology* 2004;51:862.
- Sohn TA *et al.*: The molecular genetics of pancreatic ductal carcinoma: A review. *Surg Oncol* 2000;9:95.
- Ulrich CD II: Growth factors, receptors, and molecular alterations in pancreatic cancer. Putting it all together. *Med Clin North Am* 2000;84:697.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMAL DEL RINÓN

### ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

Los riñones son un par de órganos encapsulados localizados en el espacio retroperitoneal (figura 15-1). La cápsula de cada riñón ingresa una arteria renal y sale una vena renal. Aproximadamente 25% del gasto cardíaco fluye a los riñones. La sangre se filtra en los riñones para obtener los desechos, en particular la urea y las componentes proteicas, y para regular los electrolitos extracelulares y el volumen intravascular. Debido a que el flujo sanguíneo renal se deriva desde la aorta hacia la médula, y debido a que esta tiene un flujo sanguíneo relativamente bajo, la médula es más susceptible que la corteza a la isquemia.

La unidad anatómica de la función renal corresponde a la nefrona, una estructura consistente en una red de capilares denominada glomérulo, el sitio en el cual la sangre se filtra, y un túbulo renal desde el cual se re-

## Enfermedad renal

Joachim H, IX, MD y Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD

Los pacientes con enfermedad renal presentan al inicio del padecimiento anomalías en el volumen o la composición urinarios (p. ej., la presencia de eritrocitos o de cantidades anormales de proteínas). Más tarde manifiestan síntomas y signos sistémicos de pérdida de la función renal (p. ej., edema, sobrecarga de líquidos, anomalías electrolíticas y anemia). Según la naturaleza de la enfermedad renal, pueden evolucionar rápidamente o con lentitud, para demostrar una amplia variedad de complicaciones crónicas debidas a la inadecuada función renal residual.

Debido a la carencia de receptores para el dolor en el parénquima renal, el dolor sólo constituye una queja de presentación notable en aquellas enfermedades renales (p. ej., nefrolitiasis) en las cuales existe afección del uréter o de la cápsula renal.

Debido a la participación fundamental del riñón en la filtración de la sangre, una gran variedad de enfermedades sistémicas y de otros sistemas orgánicos se puede manifestar de modo más notable en el riñón. Por tanto, la enfermedad renal es una manifestación importante de la diabetes mellitus e hipertensión de larga evolución, así como de enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico.

La enfermedad renal sin tratamiento puede ocasionar una pérdida de la función renal suficiente para ser incompatible con la vida. Sin embargo, no todas las enfermedades renales tienen una evolución inexorable cuesta abajo y un desenlace mortal. Las consecuencias de la enfermedad renal dependen de la extensión y de la naturaleza de la lesión, así como de la historia natural y el tiempo de evolución del padecimiento. Algunas variantes de la enfermedad renal son transitorias. Incluso cuando son intensas, pueden autolimitarse y revertir y, si se tratan adecuadamente, pueden no tener consecuencias patológicas permanentes. Otras variantes evolucionan finalmente hasta la insuficiencia renal, ya sea con rapidez o lentamente, con una cauda de consecuencias metabólicas y hemodinámicas durante todo el trayecto. Con el avance de la enfermedad renal puede haber pérdida de la capacidad de filtración renal (p. ej., desorden en la regulación de electrolitos y del volumen corporales), así como pérdida de las funciones renales no secretoras

como la producción de eritropoyetina (lo cual causa anemia).



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son causas importantes de enfermedad renal?
2. ¿En qué consisten las consecuencias de la insuficiencia renal?

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMAL DEL RIÑÓN

#### ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

Los riñones son un par de órganos encapsulados localizados en el espacio retroperitoneal (figura 16-1). En el hilio de cada riñón ingresa una arteria renal y sale una vena renal. Aproximadamente 25% del gasto cardiaco va a los riñones. La sangre se filtra en los riñones para retirar los desperdicios, en particular la urea y los compuestos nitrogenados, y para regular los electrolitos extracelulares y el volumen intravascular. Debido a que el flujo sanguíneo renal se realiza desde la corteza hacia la médula, y debido a que ésta tiene un flujo sanguíneo relativamente escaso respecto a una tasa de actividad metabólica grande, la tensión normal del oxígeno en la médula es menor que en otras partes del riñón. Esto hace a la médula particularmente susceptible a la lesión isquémica.

La unidad anatómica de la función renal corresponde a la nefrona, una estructura consistente en una madeja de capilares denominada glomérulo, el sitio en el cual la sangre se filtra, y un túbulo renal desde el cual se re-

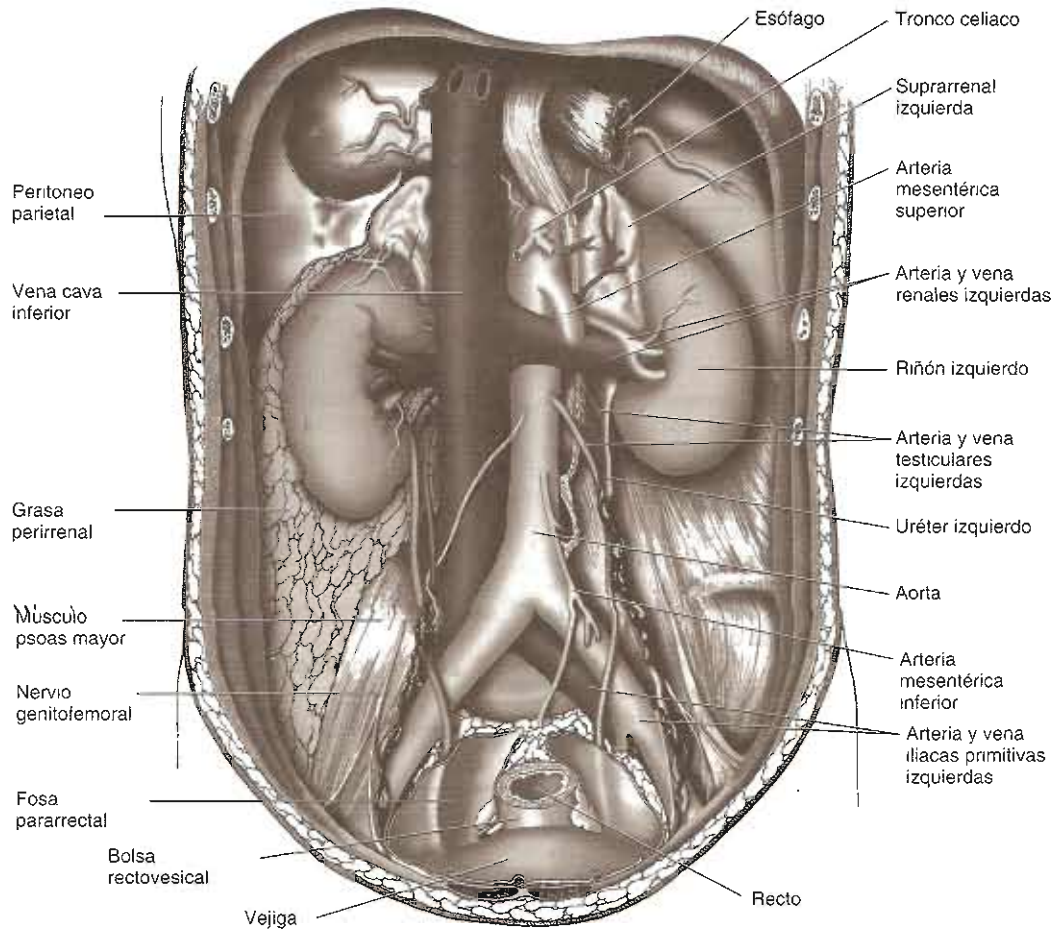


Figura 16-1. Vasos y órganos del peritoneo. (Reproducida con autorización de Lindner HH: *Clinical Anatomy*. Originalmente publicada por Appleton & Lange. Derechos reservados 1989 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

cuperan el agua y las sales en el filtrado (figura 16-2). Cada riñón humano tiene aproximadamente 1 000 000 de nefronas.

El glomérulo consiste de una arteriola aferente y otra eferente y una madeja de capilares interconectados tapizados con células endoteliales y cubiertos con células epiteliales que forman una capa continua con las correspondientes a la cápsula de Bowman y al túbulo renal. El espacio entre los capilares en el glomérulo se denomina mesangio. El material que conforma la membrana basal se localiza entre las células capilares y las células epiteliales (figura 16-2).

El examen acucioso de la histología y de la biología celular del glomérulo revelan características que no se presentan en la mayor parte de los capilares periféricos (figura 16-2). Primera, el endotelio del capilar glomerular está fenestrado. Sin embargo, debido a que las células endoteliales están recubiertas con glucoproteínas y glu-

cosaminoglucanos de carga negativa, normalmente excluyen las proteínas plasmáticas como la albúmina. En el otro lado de la membrana basal glomerular están las células epiteliales. Denominadas "podocitos" por sus numerosas extensiones o prolongaciones, estas células conectan entre sí mediante desmosomas modificados.

El mesangio constituye una extensión de la membrana basal glomerular, pero menos densa que ésta y contiene dos tipos diferentes de células: las células glomerulares intrínsecas y los macrófagos tisulares. Ambos tipos celulares contribuyen al desarrollo de enfermedad glomerular mediada inmunitariamente con la producción de, y la respuesta a, citocinas como el factor transformador del crecimiento TGF- $\beta$ .

La organización compleja del glomérulo resulta fundamental para la función renal, pero también para explicar las diferencias observadas en la enfermedad glomerular. Así, en algunos padecimientos se pueden acumular com-

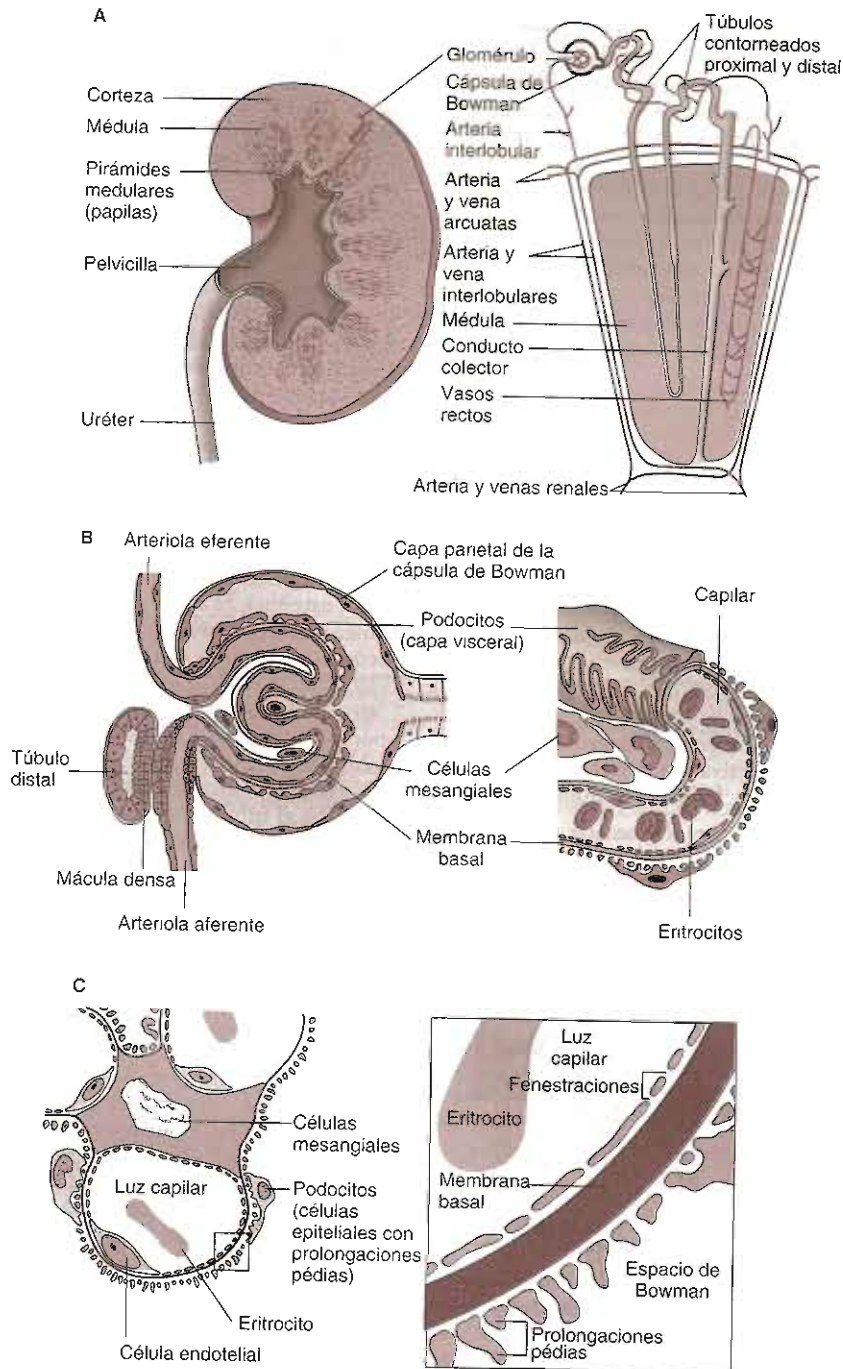


Figura 16-2. Estructuras del riñón. A: Las partes básicas del riñón normal. B: El glomérulo y el capilar glomerular. C: La estructura detallada del glomérulo y de la membrana glomerular de filtración compuesta por célula endotelial, membrana basal y podocito. Nótese que para que la imagen sea clara, el túbulo distal se separó del glomérulo en A; sin embargo, su relación anatómica verdadera, esencial para su función, se muestra en B. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange, derechos reservados, 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

plejos inmunitarios debajo de las células endoteliales. De manera similar, este depósito de los complejos inmunitarios debajo de las células epiteliales por lo general no va acompañado con una reacción inflamatoria celular, debido a la incapacidad de las células inmunitarias para cruzar la membrana basal glomerular (véase después).

El túbulo renal en sí tiene diferentes regiones estructurales: el túbulo contorneado proximal, a partir del cual se recuperan 80% de los electrolitos y del agua; el asa de Henle; y el túbulo contorneado distal y el tubo colector (figura 16-3) en los cuales la orina se concentra y se realizan cambios hidroelectrolíticos adicionales en respuesta al control hormonal.

## FISIOLOGÍA

### Filtración glomerular y resorción tubular

En una persona normal con los dos riñones plenamente funcionales se generan alrededor de 120 mL/min de filtrado glomerular. El tamaño aproximado de corte para la filtración de las sustancias está en 70 kDa. Sin embargo, con frecuencia se retienen sustancias menores que esto debido a los efectos de la carga, o por estar fuertemente unidas a otras proteínas que les dan un tamaño efectivo mayor.

Después de la filtración en el glomérulo, en el túbulo proximal se resorben activamente del líquido tubular la mayor parte del  $\text{Na}^+$  y, bajo condiciones normales,

casi la totalidad del  $\text{K}^+$  y de la glucosa. El agua se resorbe de manera osmótica. Además de la absorción, en el líquido tubular se secretan numerosas sustancias mediante la acción de los transportadores existentes a lo largo del túbulo renal. Los ejemplos de las sustancias secretadas incluyen los aniones y los cationes orgánicos como la creatinina, la histamina y muchos fármacos y toxinas.

En el asa de Henle se entregan normalmente alrededor de 30 mL/min de filtrado isotónico, y en ésta un mecanismo multiplicador de contracorriente logra la concentración de la orina. El asa de Henle pasa hacia la médula renal en la cual la secreción activa del  $\text{Na}^+$  a partir de las células en la porción ascendente gruesa establece un gradiente de concentración hipertónica para resorber el agua desde el líquido tubular a través de las células en la porción descendente.

En circunstancias normales, a los túbulos colectores se entregan no más de 5 a 10 mL/min de filtrado glomerular. La absorción del agua en el túbulo colector acontece directamente mediante los canales de agua controlados por la vasopresina (también conocida como hormona antidiurética [ADH]). Bajo el control de la aldosterona, la resorción del  $\text{Na}^+$  desde el líquido tubular y el transporte del  $\text{K}^+$  y del  $\text{H}^+$  hacia dicho líquido acontecen en tipos diferentes de células en el túbulo colector renal. Los ácidos fosfórico y sulfúrico y algunos otros no son volátiles y, por tanto, no pueden excretarse por los pulmones. En vez de esto deben excretarse como sales por el riñón y por eso se denominan "ácidos fijos". La excreción urinaria de los ácidos fijos también tiene lugar en el túbulo colector. A pesar de que el túbulo colector contiene con menos de la décima parte del filtrado glomerular total, este túbulo constituye el sitio de la regulación del volumen urinario y el sitio en el cual se logra el equilibrio del agua, del  $\text{Na}^+$ , del  $\text{K}^+$  y el ácido bórico. La participación fundamental del túbulo colector en la regulación de la función renal depende de dos características: primera, el túbulo colector está bajo control hormonal, a diferencia del túbulo proximal, cuyas acciones por lo general consisten en una función sencilla de volumen y de la composición del líquido tubular, así como de los transportadores activos constitucionales. Segunda, el túbulo colector constituye la última región del túbulo renal atravesada antes de que los 1 a 2 mL/min remanentes del filtrado glomerular original ingresen a los uréteres como orina. El acercamiento a las participaciones funcionales de los túbulos proximal y renal del riñón se puede realizar en las características clínicas de las diversas variedades de la acidosis tubular renal (cuadro 16-1).

### Regulación renal de la presión arterial

El riñón participa de manera importante en la regulación de la presión arterial merced de su acción sobre el equilibrio del  $\text{Na}^+$ , un determinante importante de la presión arterial. Primero, la concentración de  $\text{Na}^+$  en el líquido tubular proximal se percibe en la mácula densa (figura 16-2), parte del aparato yuxttaglomerular. Éste también

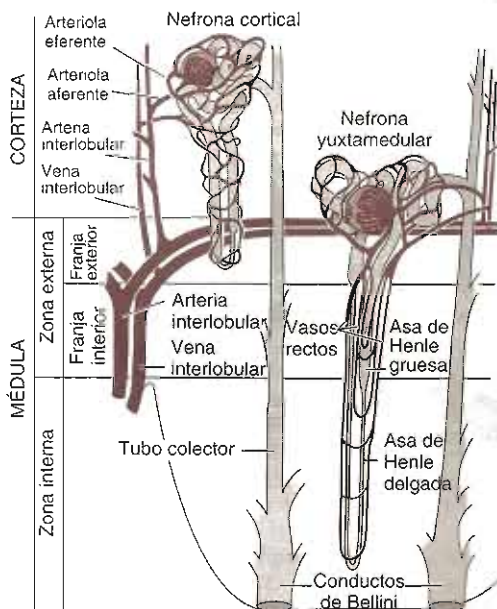


Figura 16-3. Suministro vascular de las nefronas cortical y yuxtamedular. (Reproducida con autorización de Pitts RF: *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3rd ed. Year Book, 1963.)

Cuadro 16-1. Características de los diferentes tipos de acidosis tubular renal<sup>1,2</sup>

	Tipo 1 (distal)	Tipo 2 (proximal)	Tipo 4
Defecto básico	Acidificación distal disminuida, por ejemplo debido a defecto de H <sup>+</sup> -ATPasa, reducción en la reabsorción cortical de Na <sup>+</sup> o aumento en la permeabilidad de la membrana	Disminución de la reabsorción proximal de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , por ejemplo, debido a deterioro de Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> o ATPasa, intercambio de Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> o deficiencia de anhidrasa carbónica	Deficiencia de aldosterona o resistencia a ésta
pH urinario durante acidemia	> 5.3	Variable > 5.3 si está por encima del umbral de reabsorción; < 5.3 si está por debajo	Por lo general > 5.3
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> de plasma, no tratado	Puede estar debajo de 10 mEq/L	Por lo general 14 a 20 mEq/L	Por lo general arriba de 15 mEq/L
Excreción fraccional de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> en [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ] de plasma normal	< 3% en adultos; puede alcanzar 5 a 10% en niños pequeños	> 15 a 20%	< 3%
Diagnóstico	Respuesta a NaHCO <sub>3</sub> o NH <sub>4</sub> Cl	Respuesta a NaHCO <sub>3</sub>	Medición de la concentración de aldosterona en plasma
K <sup>+</sup> de plasma	Por lo general reducido o normal; aumento con defecto de voltaje	Normal a reducido	Aumentado
Dosis de HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> para normalizar [HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ], de plasma, mEq/kg por día	1 a 2 en adultos; 4 a 14 en niños	10 a 15	1 a 3 puede no requerir álcali se corrige la hiperpotasemia
Complicaciones No electrofíticas	Nefrocalcinosis y cálculos renales	Raquitismo u osteomalacia	Ninguna

Modificado y reproducido con autorización de Rose BD: *Clinical Physiology of acid-Base and Electrolyte Disorders*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1989. Lo que antes se llamaba RTA tipo 3 en realidad es una variante del tipo 1.

valora la presión de perfusión en la sangre, un indicador importante del estado del volumen intravascular en circunstancias normales. Mediante la acción de estos dos sensores, la escasez del Na<sup>+</sup> o la menor presión de perfusión actúan como estímulo para la liberación de la renina. La renina, una proteasa elaborada en las células yuxtglomerulares, escinde el angiotensinógeno sanguíneo para generar angiotensina I, la cual a continuación se escinde en angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina. La angiotensina II aumenta la presión arterial al desencadenar directamente la vasoconstricción y al estimular la secreción de la aldosterona, lo cual favorece la retención del Na<sup>+</sup> y del agua a cargo del túbulo colector. Todos estos efectos expanden el líquido extracelular y, por consiguiente, la presión de perfusión renal, lo que completa el ciclo de retroalimentación negativa homeostática que alivia el estímulo inicial de la liberación de renina.

La depleción del volumen intravascular también desencadena la liberación de vasopresina. Los receptores en el cuerpo carotídeo y en cualquier otra parte captan la disminución en la presión arterial y activan las vías neurales autónomas, las cuales incluyen las fibras que van al hipotálamo, sitio de liberación y control de la vasopresina. Ésta se libera y viaja a todo el cuerpo en el torrente sanguíneo. En la membrana plasmática apical del túbulo colector renal, la vasopresina facilita la inserción de canales para agua, lo que aumenta la cantidad de los mismos. Esto resulta en la resorción de agua libre. En el

capítulo 19 se presentan comentarios adicionales sobre el equilibrio acuoso y la participación de la vasopresina.

Con base en estudios en ratas, parece que la cantidad de nefronas se programa *in utero*. Algunos han especulado que una cantidad escasa de nefronas al nacimiento (intervalo normal: 0.3 a 1.4 millones por riñón) predispone a la persona al desarrollo de hipertensión esencial en la adultez. La desnutrición materna suficientemente intensa para producir un lactante pequeño para la edad gestacional también puede resultar en una cantidad de nefronas en el extremo inferior del intervalo normal y, de esta manera, predisponer a la hipertensión en el adulto.

### Regulación renal del catabolismo del Ca<sup>2+</sup>

El riñón participa de diversas maneras importantes en la homeostasia del Ca<sup>2+</sup> y del fosfato. Primera, el riñón constituye el sitio de la 1 $\alpha$ -hidroxilación o 24-hidroxilación del 25-hidroxicoalciferol, el metabolito hepático de la vitamina D<sub>3</sub>. Esto incrementa la absorción del Ca<sup>2+</sup> a cargo del intestino. Segunda, el riñón constituye un sitio de la acción de la hormona paratiroidea, lo cual favorece la retención del Ca<sup>2+</sup> y la eliminación de fosfato en la orina. En el capítulo 17 se presentan comentarios adicionales sobre la participación del riñón en la homeostasia del Ca<sup>2+</sup> y del fosfato.

## Regulación renal de la eritropoyesis

El riñón constituye el sitio principal en la producción de la hormona eritropoyetina, la cual estimula la producción y la maduración de los hematíes a cargo de la médula ósea. Por tanto, clásicamente los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal presentan anemia intensa, con hematócritos en el intervalo de 20 a 25%, y los pacientes mejoran en respuesta a la administración de eritropoyetina (epoetina alfa).

## Regulación de la función renal

Existen diversos mecanismos físicos, hormonales y neurales mediante los cuales se controlan las funciones del riñón. Bajo condiciones normales, la vasopresina, junto con la física del multiplicador de contracorriente en el asa de Henle, y el intersticio medular hipertónico, posibilitan la concentración de la orina. Esto confiere al riñón normal la capacidad de conservar la homeostasia líquida bajo muy diversas condiciones (mediante la generación de una orina concentrada o diluida, según las necesidades corporales de conservar o excretar sal y agua).

La retroalimentación tubuloglomerular se refiere a la capacidad del riñón para regular la velocidad de filtración glomerular (VFG) en respuesta a la concentración del soluto en el túbulo renal distal. Cuando la mácula densa detecta una concentración excesiva del  $\text{Na}^+$  en el líquido tubular, se desencadena la vasoconstricción de la arteriola aferente. Esto disminuye el GFR por lo que el túbulo renal tiene una carga soluta más pequeña por unidad de tiempo, permitiendo al  $\text{Na}^+$  ser recuperado de manera más eficiente del líquido tubular. Varias sustancias vasoactivas como las prostaglandinas, óxido nítrico y péptidos como la endotelina y la bradicinina, contribuyen al control humoral de la retroalimentación tubuloglomerular.

Otro reto importante para el riñón consiste en la regulación del flujo sanguíneo cortical respecto al medular. El flujo sanguíneo en la corteza renal necesita ser suficiente para conservar la VFG lo bastante grande como para depurar de manera eficiente los desechos que se excretan por el riñón, sin exceder la capacidad de los túbulos renales para la resorción del soluto. De igual manera, el flujo sanguíneo en la médula debe regularse estrechamente. El flujo medular excesivo puede alterar el gradiente osmolar logrado mediante el mecanismo de intercambio a contracorriente. El flujo sanguíneo insuficiente en la médula puede causar lesión anóxica del túbulo renal. Desde el punto de vista de las nefronas individuales, la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza hacia la médula involucra el suministro sanguíneo preferencial (y, por tanto, de oxígeno) a las nefronas con asas de Henle largas que se introducen profundamente en la médula.

La mayor parte del consumo de oxígeno en la médula se utiliza para generar el ATP que sirve como combustible al conjunto de transportadores activos involucrados en la resorción del soluto en el asa de Henle. Por tanto, cuando la demanda de oxígeno excede el suministro disponible,

los mecanismos reguladores tienden a limitar la carga de trabajo de los transportadores consumidores del ATP. Estos mecanismos reguladores disminuyen el soluto entregado al asa de Henle; es decir, disminuyen la VFG (retroalimentación tubuloglomerular). El flujo sanguíneo renal también se desvía de manera preferente hacia las nefronas medulares. En los momentos de una demanda excesiva de oxígeno se liberan mediadores, los cuales favorecen la vasoconstricción de algunos lechos vasculares y en la dilatación de otros. Esto sirve para disminuir la VFG y, al mismo tiempo, redistribuir el flujo sanguíneo desde la corteza hacia la médula. El cuadro 16-2 lista algunos de estos mediadores y las acciones propuestas correspondientes.

Las adaptaciones del riñón a la lesión también deben considerarse como modalidades de la regulación. Así, la pérdida de nefronas ocasiona una hiperfiltración glomerular compensadora (incremento de la VFG por nefrona) y en hipertrofia renal. Si bien la hiperfiltración puede resultar una adaptación a corto plazo, al permitir la conservación de la VFG total del riñón, se le ha involucrado como un evento incitante frecuente en la destrucción subsecuente de la nefrona por diversas causas. Se estima que una vez que tiene lugar la hiperfiltración glomerular, se inicia la evolución gradual e inexorable hacia la insuficiencia renal crónica.

Existen otras adaptaciones a la lesión clínicamente importantes. La mala perfusión renal por cualquier causa produce respuestas que mejoran la perfusión mediante la vasodilatación arteriolar aferente y la vasoconstricción arteriolar eferente, en respuesta a los estímulos hormonal y neural. Estos efectos reguladores se refuerzan me-

**Cuadro 16-2. Los mecanismos reguladores del flujo sanguíneo y del transporte tubular en la médula renal<sup>1</sup>**

### Vasodilatador medular

- Óxido nítrico
- Prostaglandina  $\text{E}_2$
- Adenosina
- Dopamina
- Uro dilatina

### Vasoconstrictor medular

- Endotelina
- Angiotensina II
- Vasopresina

### Inhibidor del transporte en las ramas gruesas medulares

- Prostaglandina  $\text{E}_2$
- Adenosina
- Dopamina
- Factor activador de las plaquetas
- Metabolitos del ácido araquidónico dependientes del citocromo P450

### Retroalimentación tubuloglomerular

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla; its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647.



dante estímulos que determinan el equilibrio del  $\text{Na}^+$ . La modificación en el equilibrio del  $\text{Na}^+$  constituye otra vía para influir en la presión arterial y, de esta manera, en la presión de perfusión renal. La inervación simpática a cargo de los nervios renales influye en la liberación de la renina. Las prostaglandinas renales participan de manera importante en la vasodilatación, en especial en los pacientes con mala perfusión renal crónica.



## AUTOEVALUACIÓN

3. ¿Cuáles son las partes de la nefrona y la participación que tienen en la función renal?
4. ¿De qué manera se regula la función renal?
5. ¿Cuáles son las funciones no excretoras del riñón?
6. ¿Cuáles son las interrelaciones, si es que existen, entre cada función no excretora antes mencionada y la participación del riñón en las regulaciones del líquido, los electrolitos y la presión arterial?

## GENERALIDADES SOBRE LA ENFERMEDAD RENAL

### MODIFICACIONES DE LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN RENALES EN LA ENFERMEDAD

La enfermedad renal puede categorizarse según el sitio de la lesión (p. ej., glomerulopatía a diferencia de la enfermedad intersticial) o por la naturaleza de los factores que han dado lugar a la enfermedad renal (p. ej., inmunitarios, metabólicos, infiltrantes, infecciosos, hemodinámicos o tóxicos).

La enfermedad glomerular puede, además, categorizarse de acuerdo con la presentación clínica. Así, algunos trastornos se presentan con proteinuria intensa, pero sin evidencia de una reacción inflamatoria celular (trastornos nefróticos), en tanto que otros dan grados variables de proteinuria concomitante con la presencia de eritrocitos o leucocitos en la orina (trastornos nefríticos).

Los clásicos trastornos nefróticos demuestran depósitos de complejos inmunitarios dentro o bajo las células epiteliales, a menudo con cambios morfológicos en las prolongaciones de los podocitos (figura 16-4). Esto quizá refleja la lesión a la naturaleza selectiva del filtro glomerular; por ejemplo, mediante la formación de complejos inmunitarios, o el depósito de complejos preformados, en algunos casos con activación del complemento, pero sin activación concomitante de una respuesta inmunitaria. Si bien la falta de una respuesta inmunitaria celular puede limitar la lesión conferida, también hace más lenta la resolución del trastorno, y la proteinuria necesita

meses o años para resolverse, incluso cuando la enfermedad subyacente se encuentra bajo control.

Los trastornos nefríticos demuestran depósitos de complejo inmunitario ya sea con localización subendotelial o en la membrana basal glomerular o en el mesangio (figura 16-4). El sistema inmunitario celular tiene acceso fácil a todas estas localizaciones y la reacción inflamatoria resultante puede constituir una espada de dos filos. Por tanto, cuando el proceso subyacente puede controlarse, la fagocitosis de los depósitos subendoteliales acelera la recuperación. Por otra parte, la respuesta inflamatoria prolongada puede favorecer un grado mayor de destrucción de la arquitectura glomerular, en parte como consecuencia de la producción y activación de citocinas locales.

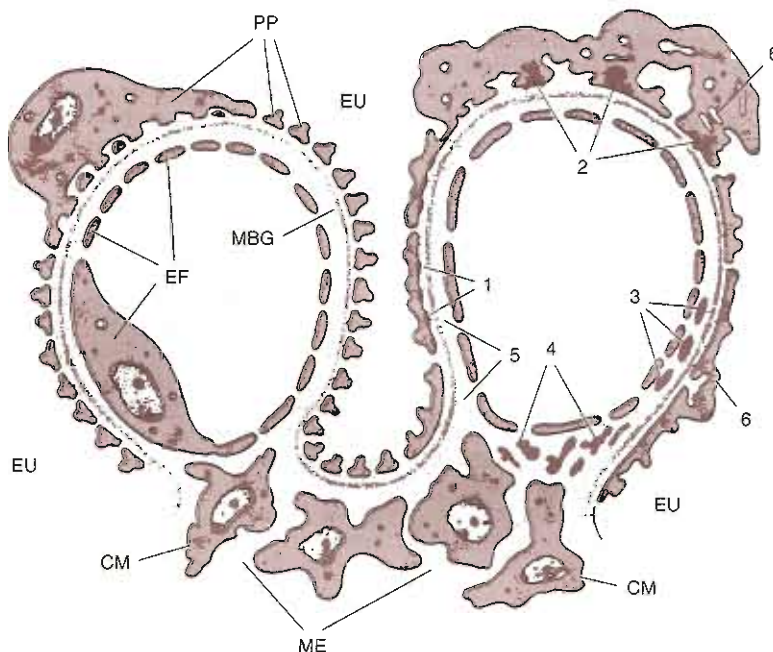
Ciertas regiones del riñón son particularmente susceptibles a ciertas clases de lesiones: 1) la médula renal constituye un ambiente de baja tensión de oxígeno, lo cual la hace más susceptible a la lesión isquémica. 2) El glomérulo constituye el filtro inicial en el ingreso de la sangre al riñón y, por tanto, un sitio notable de la lesión relacionada con el depósito del complejo inmunitario y la fijación del complemento. 3) Los factores hemodinámicos reguladores del flujo sanguíneo tienen efectos profundos sobre el riñón debido a que la VFG, un determinante primario de la función renal, depende del flujo sanguíneo y debido a la susceptibilidad del riñón a la lesión hipóxica.

Un esquema de organización útil que combina el sitio y la causa de la enfermedad renal en el abordaje del paciente con una insuficiencia renal nueva, consiste en categorizar primero la causa de la insuficiencia renal del paciente como prerrenal, intrarrenal o posrenal, y a continuación subdividir cada una de estas categorías según las causas específicas y las localizaciones anatómicas (cuadro 16-3).

Las causas prerrenales de la insuficiencia renal corresponden a las que resultan del inadecuado flujo sanguíneo hacia el riñón. Incluyen la depleción intravascular del volumen, las lesiones estructurales de las arterias renales, los efectos de los fármacos sobre el flujo sanguíneo renal, o la hipotensión de cualquier causa que produce hipoperfusión renal.

Las causas intrarrenales son aquellos trastornos que ocasionan lesión directa de la nefrona, más que indirecta como una consecuencia secundaria de la perfusión inadecuada o de la obstrucción. Tal como se menciona antes, las causas intrarrenales incluyen trastornos específicos del riñón, así como enfermedades sistémicas con manifestaciones notables en el riñón. Algunos de estos trastornos se manifiestan como lesión glomerular, en tanto que otros involucran principalmente a los túbulos. La evaluación de los trastornos dentro de cada categoría se puede realizar según la causa específica, o el fenotipo y las manifestaciones.

Las causas posrenales se relacionan con la obstrucción de las vías urinarias, ya sea por cálculos renales, lesiones estructurales (p. ej., tumores, hiperplasia prostática o constricciones) o anomalías funcionales (p. ej., espasmo o efectos farmacológicos).



**Figura 16-4.** A la izquierda se muestra la anatomía de un capilar glomerular normal. Obsérvense el endotelio fenestrado (EF), la membrana basal glomerular (MBG) y el epitelio con sus prolongaciones pedías (PP). El mesangio está compuesto de células mesangiales (CM) rodeadas por matriz extracelular (ME) en contacto directo con el endotelio. La ultrafiltración tiene lugar a través de la pared glomerular y los conductos en la matriz del mesangio, hacia el espacio urinario (EU). A la derecha se esquematizan las localizaciones de los depósitos inmunitarios y otros cambios patológicos. 1) Depósitos subepiteliales uniformes como en la nefropatía membranosa. 2) Depósitos subepiteliales grandes e irregulares, o "gibas" presentes en la glomerulonefritis posinfecciosa aguda. 3) Depósitos subendoteliales como en la glomerulonefritis proliferativa difusa lúpica. 4) Depósitos mesangiales característicos de la nefropatía por IgA. 5) El enlace del anticuerpo a la membrana basal glomerular (como en el síndrome de Goodpasture) no produce depósitos visibles, pero con la inmunofluorescencia se observa un patrón lineal liso. 6) La destrucción de las prolongaciones pedías epiteliales es frecuente en todas las variantes de la lesión glomerular con proteinuria. (Reproducida con autorización de Luke RG *et al.*: *Nephrology and hypertension*. En: *Medical Knowledge Self-Assessment Program IX*. American College of Physicians, 1992.)

## MANIFESTACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL MODIFICADA

Las principales manifestaciones de la función renal modificada corresponden a los efectos sobre la excreción de urea y sobre la conservación de los equilibrios del  $\text{Na}^+$ , del  $\text{K}^+$ , del agua y ácido-base. La falla en la excreción adecuada de la urea, manifestada por el incremento progresivo del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y de la creatinina sérica, resulta en uremia (véase Insuficiencia renal crónica, después). La uremia es un síndrome clínico de cefalea, vómito, disnea, insomnio y delirio que evolucionan a convulsiones y coma, debido en forma presumible, a la acumulación de una o más toxinas no caracterizadas hasta ahora. Esta toxina o toxinas pueden formarse de manera normal en el cuerpo y ser excretadas en la orina, o se puede formar una nueva sustancia como consecuencia del metabolismo alterado en la insuficiencia renal. En ausencia de mecanismos adecuados de depuración renal, la ingestión de cantidades excesivas de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , agua o ácidos provocan anomalías electrolíticas, del volumen y ácido-base que pueden

poner en peligro la vida. Además, la ingestión excesiva de  $\text{Na}^+$  en un paciente con insuficiencia renal ocasiona expansión del volumen intravascular con las complicaciones de hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva, en tanto que la ingestión excesiva de agua causa edema periférico.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las características de las diversas partes de las nefronas que las hacen particularmente susceptibles a ciertos tipos de lesiones?
- ¿En qué radican las características que diferencian las causas prerrenales, intrarrenales y posrenales de insuficiencia renal?
- ¿Cuáles son las categorías principales de las complicaciones de la función renal inadecuada?

### Cuadro 16-3. Principales causas de enfermedades renales<sup>1</sup>

#### Enfermedades prerrenales

- Verdadera depleción de volumen
  - Pérdidas gastrointestinales, renales, o por sudor o hemorragia
- Insuficiencia cardíaca
- Cirrosis hepática (incluso síndrome hepatorenal)
- Síndrome nefrótico (sobre todo después del tratamiento con diuréticos para el edema)
- Hipotensión
- Antiinflamatorios no esteroideos
- Estenosis bilateral de la arterial renal (en particular después de la terapéutica con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina)

#### Enfermedades intrarrenales

- Enfermedad vascular
  - Agudas
    - Vasculitis
    - Hipertensión maligna
    - Esclerodermia
    - Enfermedad tromboembólica
  - Crónicas
    - Nefrosclerosis
- Enfermedad glomerular
  - Glomerulonefritis
  - Síndrome nefrótico
- Enfermedad tubular
  - Agudas
    - Necrosis tubular aguda
    - Mieloma múltiple
    - Hipercalcemia
    - Neuropatía por ácido úrico
  - Crónicas
    - Enfermedad de riñón poliquístico
    - Riñón medular en esponja
- Enfermedad intersticial
  - Agudas
    - Pielonefritis
    - Nefritis intersticial (por lo general inducida por fármacos)
  - Crónicas
    - Pielonefritis (causada principalmente por reflujo vesicoureteral)
    - Abuso de anaigésicos

#### Enfermedades posrenales

- Uropatía obstructiva
- Enfermedad prostática
- Procesos malignos
- Cálculos
- Anormalidades congénitas

Modificado y reproducido con autorización de Rose BD: Diagnostic approach to patient with renal disease. In: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, 1987.

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES RENALES SELECTAS

### INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

#### Presentación clínica

La insuficiencia renal aguda se genera por un grupo heterogéneo de trastornos, los cuales tienen en común el rápido deterioro de la función renal, lo cual ocasiona acumulación en la sangre de los desechos nitrogenados que normalmente podrían excretarse en la orina. El paciente presenta incrementos rápidos en el BUN y en la creatinina sérica. Según la causa y la oportunidad de la atención médica, también se presentan otras características (cuadro 16-4). Así, a menudo se observa disminución del volumen urinario (oliguria), pero no siempre. El volumen urinario puede ser normal al principio, o incluso durante todo el tiempo en las variantes leves de la lesión renal aguda. Los pacientes que acuden relativamente más tarde pueden demostrar cualquiera de las manifestaciones clínicas descritas antes.

#### Etiología

En el cuadro 16-5 se presentan las principales causas de la insuficiencia renal aguda.

#### A. Causas prerrenales

Algunos pacientes que dependen de la vasodilatación mediada por prostaglandina para conservar la perfusión renal pueden desarrollar insuficiencia renal con la simple ingestión de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). De manera similar, los pacientes con hipoperfusión renal (p. ej., debida a estenosis de la arteria renal, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad de los vasos pequeños intrarrenales) que dependen de la vasoconstricción de la arteriola renal eferente mediada por angiotensina II para conservar la presión de perfusión renal, pueden desarrollar insuficiencia renal aguda después de ingerir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

#### B. Causas intrarrenales

Las causas intrarrenales se pueden dividir, además, en enfermedades inflamatorias (como la vasculitis, la glomerulonefritis y la lesión inducida por fármacos), y la necrosis tubular aguda debida a muchas causas (incluso isquemia, venenos y hemólisis).

Entre las causas intrarrenales llaman la atención los efectos tóxicos de los antibióticos aminoglucósidos y la rabdomiólisis en la cual la mioglobina liberada hacia el torrente sanguíneo después de una lesión por aplastamiento de los músculos, se precipita en los túbulos renales. Los primeros se pueden mitigar mediante la vigilancia estrecha de la función renal durante el tratamiento antibiótico, especialmente en los pacientes ancianos y en aquellos con algún grado de compromiso renal subya-

**Cuadro 16-4. Datos clínicos y de laboratorio iniciales básicos para definir los síndromes principales en nefrología<sup>1</sup>**

Síndrome	Datos importantes para el diagnóstico	Datos frecuentes sin valor diagnóstico
Insuficiencia renal aguda o rápidamente progresiva	Anuria Oliguria Declinación reciente documentada de VFG	Hipertensión Hematuria, proteinuria, piuria, cilindros Edema
Nefritis aguda	Hematuria, cilindros de eritrocitos Azoemia, oliguria Edema, hipertensión	Proteinuria, piuria Congestión circulatoria
Insuficiencia renal crónica	Azoemia por > 3 meses Síntomas o signos prolongados de uremia Síntomas o signos de osteodistrofia renal Riñones reducidos en tamaño de manera bilateral Cilindros extensos en sedimento urinario	Hematuria, proteinuria, cilindros Oliguria, poliuria, nicturia Edema, hipertensión Trastornos electrolíticos
Síndrome nefrótico	Proteinuria > 3.5 g/1.73 m <sup>2</sup> por 24 h Hipoalbuminemia Hiperlipidemia Lipiduria	Cilindros Edema
Anormalidades urinarias asintomáticas	Hematuria Proteinuria (por debajo del intervalo nefrótico) Piuria estéril, cilindros	
Infección de vías urinarias	Bacteriuria > 10 <sup>5</sup> colonias/mL Otros agentes infecciosos registrados en orina Piuria, cilindros de leucocitos Polaquiuria, urgencia urinaria Hipersensibilidad vesical, hypersensibilidad en flanco	Hematuria Azoemia leve Proteinuria leve Fiebre
Defectos tubulares renales	Trastornos electrolíticos Poliuria, nicturia Síntomas y signos de osteodistrofia renal Riñones grandes Defectos de transporte renal	Hematuria Azoemia leve Proteinuria leve Fiebre
Hipertensión	Hipertensión sistólica/diastólica	Proteinuria Cilindros Azoemia
Nefrolitiasis	Antecedente de paso o extracción de cálculos Cálculos visibles en radiografías Cólico renal	Hematuria Piuria Polaquiuria, urgencia
Obstrucción de vías urinarias	Azoemia, oliguria, anuria Poliuria, nicturia, retención urinaria Disminución en la velocidad del chorro urinario Próstata grande, riñones grandes Hipersensibilidad de costado, vejiga llena después de la micción	Hematuria Piuria Enuresis, disuria

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Coe FL, Brenner BM: Approach to the patient with disease of the kidney and urinary tract. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. Fauci AS et al. (editors): McGraw-Hill, 1988.

cente. La rhabdomiólisis se puede detectar al determinar la concentración de la creatina cinasa sérica en los pacientes admitidos al hospital con trauma o estado mental alterado, y puede mitigarse mediante una diuresis alcalina vigorosa para evitar la precipitación de la mioglobina en los túbulos.

La sepsis constituye una de las causas más frecuentes de la insuficiencia renal aguda. En cuanto a complicación de la sepsis, la insuficiencia renal aguda involucra la combinación de factores prerrenales e intrarrenales. El factor prerrenal consiste en la hipoperfusión renal resul-

tante de la disminución en la resistencia vascular sistémica por la hipotensión del estado séptico. El componente intrarrenal puede ser una consecuencia de la alteración en la regulación de las citocinas característica del síndrome séptico (capítulo 4), la cual incluye el aumento en las concentraciones sanguíneas del factor- $\alpha$  tumoral de necrosis, de la interleucina 1 y de la interleucina 6, que contribuye a la inflamación, la esclerosis y la obstrucción intrarrenales. Los pacientes con sepsis con frecuencia también están expuestos a fármacos nefrotóxicos, como los antibióticos aminoglucósidos.

Cuadro 16-5. Causas principales de insuficiencia renal aguda<sup>1</sup>

Trastornos	Ejemplos
Hipovolemia	Pérdida de volumen por la piel, tracto gastrointestinal o riñón. Hemorragia. Secuestro extracelular de líquido (quemaduras, pancreatitis, peritonitis)
Insuficiencia cardiovascular	Deterioro del gasto cardíaco (infarto, taponamiento). Secuestro vascular (anafilaxia, sepsis, fármacos)
Obstrucción extrarrenal	Oclusión uretral: neoplasias vesicales, pélvicas, prostáticas o retroperitoneales. Accidente quirúrgico. Medicación. Cálculos. Pus, coágulos sanguíneos
Obstrucción intrarrenal	Cristales (ácido úrico, ácido oxálico, sulfonamidas, metotrexato)
Rotura vesical	Trauma
Enfermedades vasculares	Vasculitis. Hipertensión maligna. Púrpura trombocitopénica trombótica. Esclerodermia. Oclusión arterias o venosa
Glomerulonefritis	Enfermedad por complejo inmunitario. Enfermedad anti-MBG
Nefritis intersticial	Fármacos. Hipercalcemia. Infecciones. Idiopática
Posisquémico	Todos los padecimientos mencionados antes bajo hipovolemia e insuficiencia cardiovascular
Inducido por pigmento	Hemólisis (reacción transfusional, paludismo). Rabdomiólisis (trauma, enfermedades musculares, coma, golpe de calor, ejercicio intenso, depleción de potasio o fosfato)
Inducido por tóxicos	Antibióticos. Material de contraste. Anestésicos. Metales pasados. Solventes orgánicos
Relacionados por embarazo	Aborto séptico. Hemorragia uterina. Eclampsia

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Andersen, RJ, Schrier RW: Acute renal failure. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. Wilson JD *et al.* (editors). McGraw-Hill, 1991.

### C. Causas posrenales

Las causas posrenales corresponden a las que resultan en la obstrucción de las vías urinarias, como los cálculos renales.

### Patología y patogénesis

Cualquiera que sea el origen de todas las variantes de la insuficiencia renal aguda, si no se trata causa necrosis tubular aguda, con el desprendimiento de las células que forman el túbulo renal. La insuficiencia renal aguda puede ser irreversible o reversible según la oportunidad de la intervención entre el inicio de la lesión y la necrosis tubular aguda final, ya sea mediante la prevención de ésta o la recuperación una vez que se presenta.

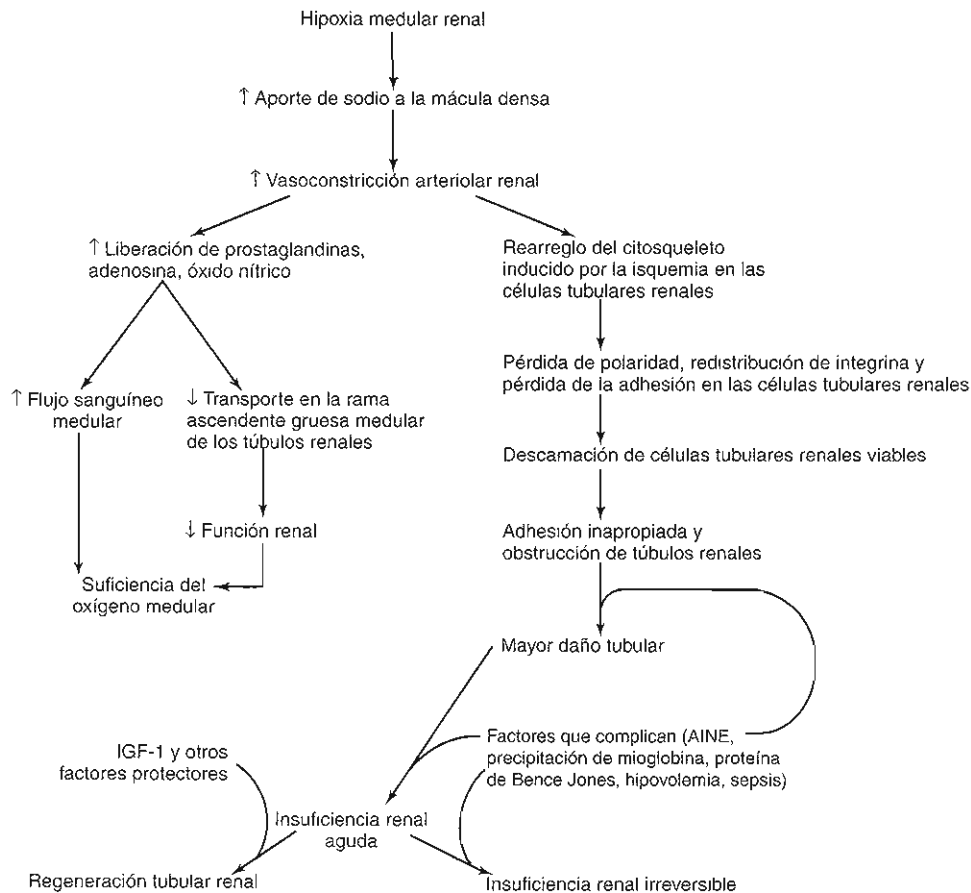
Permanecen sin comprenderse los mecanismos moleculares precisos responsables del desarrollo de la ne-

crosis tubular aguda. Se han propuesto teorías que favorecen una base tubular o una vascular (figura 16-5). De acuerdo con la teoría tubular, la oclusión de la luz tubular con detritos celulares forma un cilindro que incrementa la presión intratubular lo suficiente para interrumpir la presión de perfusión, y disminuir o suprimir la presión neta de filtración. La teoría vascular propone que la disminución en la presión de perfusión renal como consecuencia de la combinación de una vasoconstricción arteriolar aferente y una vasodilatación arteriolar eferente, disminuye la presión de perfusión glomerular y, por tanto, la filtración glomerular. Es posible que ambos mecanismos actúen para producir la insuficiencia renal aguda, y que varíen en importancia relativa en las diferentes personas según la causa y el tiempo de evolución. Los estudios sugieren que una consecuencia de la hipoxia consiste en el desorden de la adhesión entre las células epiteliales del túbulo renal, lo que provoca exfoliación de estas células y su adhesión subsecuente a otras células del túbulo; y todo contribuye a la obstrucción tubular (figura 16-5). La lesión renal, sea debida a la oclusión tubular o la hipoperfusión vascular, se potencia con el estado hipóxico de la médula renal, lo cual incrementa el riesgo de isquemia (cuadro 16-6). Estudios implican a citocinas y a péptidos endógenos como las endotelinas, así como a la regulación de la producción de ambos, como posibles explicaciones de que algunos pacientes objeto de la misma agresión tóxica desarrollen insuficiencia renal aguda, en tanto que otros no lo hacen; y de que algunos con insuficiencia renal aguda se recuperen en tanto que otros no lo logran. Al parecer, estos productos junto con el complemento activado y los neutrófilos, incrementan la vasoconstricción en la médula renal ya de por sí isquémica, y de esta manera pueden exacerbar el grado de lesión hipóxica que acontece en la insuficiencia renal aguda.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas iniciales característicos consisten en fatiga y malestar, probables consecuencias tempranas de la pérdida de la capacidad para excretar agua, sal y toxinas en la vía renal. Más tarde se desarrollan síntomas y signos más profundos de la pérdida en la capacidad renal de excretar agua y sal: disnea, ortopnea, estertores, tercer ruido cardíaco ( $S_3$ ) y edema periférico. El estado mental alterado refleja el efecto tóxico de la uremia sobre el encéfalo, con aumentos en las concentraciones sanguíneas de los compuestos nitrogenados y de los ácidos fijados.

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia renal aguda dependen de las causas, pero también de la etapa en la historia natural de la enfermedad en la cual el paciente procura atención médica. Los pacientes con hipoperfusión renal (causas prerrenales de insuficiencia renal aguda) desarrollan primero azoemia prerrenal (incremento en el BUN sin necrosis tubular), una consecuencia fisiológica directa de la menor VFG. Con el tratamiento apropiado es posible mejorar típicamente la perfusión renal, revertir rápidamente la azoemia prerrenal y evitar el desarrollo de la necrosis tubular renal. Sin tratamien-



**Figura 16-5.** Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda inducida por la isquemia. La hipoxia medular leve o no complicada produce ajustes tubulomedulares reflejos, los cuales restauran la suficiencia del oxígeno medular con la consecuente disminución de la función renal. Sin embargo, en el caso de una hipoxia medular renal extrema o vinculada con factores agravantes como los indicados en la figura, se desarrolla insuficiencia renal aguda plenamente sintomática. La reversibilidad, o no, de la insuficiencia renal aguda depende del equilibrio entre los factores restauradores y los agravantes.

to, la azoemia prerrenal puede evolucionar a necrosis tubular aguda. La recuperación de ésta, si acaso acontece, puede seguir un curso más prolongado y necesitar diálisis de apoyo antes de lograr de nuevo una función renal adecuada.

Diversas pruebas clínicas pueden ayudar a determinar si un paciente con signos de insuficiencia renal aguda está en la fase temprana de la azoemia prerrenal o ha evolucionado hasta una necrosis tubular aguda completa. Sin embargo, es tal el traslape en la presentación clínica junto con la continuidad entre la azoemia prerrenal y la necrosis tubular aguda, que los resultados de cualquiera de estas pruebas deben interpretarse en el contexto de otros hallazgos y de la historia clínica.

Quizá la manifestación más temprana de la azoemia prerrenal consista en el aumento de la proporción o índice entre el BUN y la creatinina sérica. Normalmente de 10 a 15:1, en la azoemia prerrenal este índice puede aumentar hasta 20 a 30:1, con una creatinina

sérica normal o casi normal. Si el paciente avanza a la necrosis tubular aguda, este índice puede regresar a la normalidad, pero con un incremento progresivo de la creatinina sérica. De igual manera, un incremento fluctuante, pero no inexorable, en la creatinina sérica sugiere azoemia prerrenal.

El examen general de orina también puede ser de utilidad. En la azoemia prerrenal simple no hay datos anormales característicos, en tanto que en la necrosis tubular aguda se presentan los cilindros granulados, las células epiteliales tubulares y los cilindros epiteliales. Los cilindros se forman cuando los detritos en los túbulos renales (proteína, eritrocitos o células epiteliales) toman la forma cilíndrica de bordes lisos del túbulo. De igual manera, ya que la hipovolemia constituye un estímulo para la liberación de la vasopresina (capítulo 19), en la azoemia prerrenal la orina se concentra al máximo (hasta 1 500 mOsm/L). Sin embargo, con la evolución a necrosis tubular aguda se pierde en gran medida la ca-

**Cuadro 16-6. Agentes y eventos que aminoran o exacerbaban la hipoxia en la médula renal<sup>1</sup>****Efecto aminorante**

Disminución del transporte tubular  
 Disminución de la velocidad de filtración glomerular  
 Prostaglandina E<sub>2</sub>  
 Adenosina  
 Bradicina  
 Óxido nítrico

**Efecto exacerbante**

Antibióticos polienos (p. ej., anfotericina B)  
 Hipertrofia renal  
 Antiinflamatorios no esteroideos  
 Angiotensina II  
 Calcio  
 Mioglobina  
 Medios de contraste radiológico

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Brezis M, Rosen S: Hypoxia of the renal medulla: Its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332:647.

pacidad para generar una orina concentrada. Por tanto, una osmolalidad menor de 350 mOsm/L constituye un hallazgo en la necrosis tubular típica.

Finalmente, la fracción de excreción del Na<sup>+</sup>

$$FE_{Na^+} [\%] = \frac{\text{Orina}_{Na^+} / \text{Plasma}_{Na^+}}{\text{Orina}_{Cr} / \text{Plasma}_{Cr}} = 100$$

constituye un indicador importante para determinar insuficiencia renal aguda oligúrica en un paciente que ha evolucionado de insuficiencia renal aguda de una azoemia prerrenal simple hacia la necrosis tubular aguda franca. En la azoemia prerrenal simple se resorbe más de 99% del Na<sup>+</sup> filtrado. Este valor permite la identificación exacta de los estados de retención del Na<sup>+</sup> (como la azoemia prerrenal), incluso cuando la retención del agua se debe a la liberación de vasopresina. Con la evolución de la hiperazoemia prerrenal a la insuficiencia renal aguda con necrosis tubular aguda, casi siempre se pierde esta capacidad del riñón para retener el sodio con avidez. Sin embargo, existen algunos estados poco frecuentes en los cuales la FE<sub>Na<sup>+</sup></sub> es menor de 1% en los pacientes con necrosis tubular aguda (cuadro 16-7).

**AUTOEVALUACIÓN**

- ¿En qué consisten las teorías actuales sobre el desarrollo de la necrosis tubular aguda?
- ¿Cuáles son los indicios útiles en la determinación de si una insuficiencia renal de nuevo diagnóstico es aguda o crónica?
- ¿Cuál es la historia natural de la insuficiencia renal aguda?

**Cuadro 16-7. Causas de insuficiencia renal aguda en las cuales la FE<sub>Na<sup>+</sup></sub> puede estar por debajo de 1%<sup>1</sup>**

Enfermedad prerrenal  
 Necrosis tubular aguda  
 10% de casos no oligúricos  
 Sobrepuesta a un estado prerrenal crónico  
 Cirrosis hepática  
 Insuficiencia cardíaca  
 Quemaduras graves  
 Mioglobinuria o hemoglobinuria  
 Medios de contraste radiológico  
 Sepsis  
 Glomerulonefritis o vasculitis aguda  
 Uropatía obstructiva aguda  
 Nefritis intersticial aguda

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Rose BD: Acute renal failure-Prerenal disease vs acute tubular necrosis. En: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, 1987.

**INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA****Presentación clínica**

Los pacientes con insuficiencia renal crónica y uremia muestran una variedad de síntomas, signos y anormalidades de laboratorio adicional a la observada en la insuficiencia renal aguda. Esto refleja la naturaleza de la evolución larga y progresiva del deterioro renal y los efectos de éste sobre muchos tipos de tejidos (cuadro 16-8). Así, la osteodistrofia, la neuropatía, los riñones pequeños bilaterales demostrados en la radiografía o el ultrasonido abdominales, y la anemia constituyen hallazgos iniciales sugerentes de una evolución crónica en un paciente recientemente diagnosticado con insuficiencia renal, basado éste en los aumentos del BUN y de la creatinina sérica.

**Etiología**

La causa más frecuente de insuficiencia renal crónica corresponde a la diabetes mellitus (capítulo 18), seguida muy de cerca por la hipertensión y la glomerulonefritis (cuadro 16-9). La enfermedad renal poliquística, la obstrucción y la infección están entre las causas menos frecuentes de la insuficiencia renal crónica.

**Patología y patogénesis****A. Desarrollo de la insuficiencia renal crónica**

La patogénesis de la enfermedad renal aguda es muy diferente de la correspondiente a la enfermedad crónica. En tanto que la lesión aguda del riñón causa la necrosis y el desprendimiento de las células epiteliales tubulares, a menudo seguidas por la regeneración de éstas con restablecimiento de la arquitectura normal, la lesión crónica ocasiona la pérdida irreversible de las nefronas. Como resultado, menos nefronas cumplen una mayor carga

Cuadro 16-8. Anormalidades clínicas en la uremia<sup>1,2</sup>

<b>Líquidos y electrolitos</b>	<b>Cardiovasculares</b>
Expansión y contracción de volumen (M)	Hipertensión arterial (M o P)
Hipernatremia e hiponatremia (M)	Insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar (M)
Hiperpotasemia e hipopotasemia (M)	Pericarditis (M)
Hipocalcemia (M)	Miocardiópatía (M o P)
Acidosis metabólica (M)	Pulmón urémico (M)
<b>Huesos y minerales</b>	Aterosclerosis acelerada (P o D)
Osteodistrofia renal (M o P)	Hipotensión y arritmias (D)
Osteomalacia (D)	<b>Piel</b>
<b>Metabólicas</b>	Palidez de la piel (M o P)
Intolerancia a carbohidratos (M)	Hiperpigmentación (M, P o D)
Hipotermia (M)	Prurito (P)
Hipertrigliceridemia (P)	Equimosis (M o P)
Desnutrición proteínico-calórica (M o P)	Escarcha urémica (M)
Deterioro del crecimiento y el desarrollo (P)	<b>Gastrointestinales</b>
Infertilidad y disfunción sexual (P)	Anorexia (M)
Amenorrea (P)	Náuseas y vómito (M)
Artropatía por diálisis (amiloides $\beta_2$ microglobulina) (D)	Hedor urémico (M)
<b>Neuromusculares</b>	Gastroenteritis (M)
Fatiga (M)	Úlcera péptica (M o P)
Trastornos del sueño (P)	Sangrado gastrointestinal (M, P o D)
Deterioro de los procesos mentales (M)	Hepatitis (D)
Letargo (M)	Ascitis refractaria en hemodiálisis (D)
Asterixis (M)	Peritonitis (D)
Irritabilidad muscular (M)	<b>Hematológicas</b>
Neuropatía periférica (M o P)	Anemia normocítica normocrómica (P)
Síndrome de piernas inquietas (M o P)	Anemia microcítica (inducida por aluminio) (D)
Parálisis (M o P)	Linfocitopenia (P)
Mioclonos (M)	Diátesis hemorrágica (M o D)
Convulsiones (M o P)	Aumento en la susceptibilidad a la infección (M o P)
Coma (M)	Esplenomegalia e hiperesplenismo (P)
Calambres musculares (D)	Leucopenia (D)
Síndrome de desequilibrio por diálisis (D)	Hipocomplementemia (D)
Demencia por diálisis (D)	
Miopatía (P o D)	

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Lazarus JM Brenner BM: Chronic renal failure. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. Fanci AS et al. (editors). McGraw-Hill, 1998.

<sup>2</sup> Casi todas las anomalías que contiene este cuadro revierten por completo con el transcurso del tiempo mediante trasplante renal realizado con éxito. La respuesta de estas anomalías al tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal es más variable. (M) denota una anomalía que suele mejorar con un programa óptimo de diálisis y con el tratamiento concomitante. (P) indica una anomalía que tiende a persistir o a evolucionar a pesar de un programa óptimo. (D) representa una anomalía que se desarrolla sólo después de que se inició el tratamiento con diálisis.

funcional, y esto se manifiesta como un incremento en la presión de filtración glomerular e hiperfiltración. Por razones no bien comprendidas, esta hiperfiltración compensadora, la cual se puede considerar como una variante de "hipertensión" en el ámbito de la nefrona individual, predispone a la fibrosis y a la cicatrización (esclerosis glomerular). Como resultado se incrementan las velocidades de la pérdida y la destrucción de la nefrona, y esto acelera la progresión a la uremia, el complejo de síntomas y signos que tiene lugar cuando la función renal residual es inadecuada con una función renal residual inadecuada.

Debido a la enorme reserva funcional de los riñones se puede perder hasta 50% de las nefronas sin evidencia alguna en el corto plazo de deterioro funcional. En esto radica la razón por la cual las personas con dos riñones saludables están capacitadas para donar uno de éstos destinado a trasplante. Con la disminución de la VFG queda sólo aproximadamente 20% de la capacidad renal inicial, se observa algún grado de azoemia (aumento de las concentraciones sanguíneas de los productos normalmente excretados por los riñones). A pesar de esto, los pacientes pueden permanecer largamente asintomáticos debido a que logran un nuevo estado basal en el cual las



**Cuadro 16-9. Prevalencia e incidencia por número por etiología principal para la enfermedad renal en etapa terminal tratada por Medicare en EUA en 1997<sup>1</sup>**

	Prevalencia n = 304 083		Incidencia n = 79 102	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Diabetes	100 892	33.2	33 096	41.8
Hipertensión	72 961	24.0	20 066	25.4
Glomerulonefritis	52 229	17.2	7 390	9.3
Enfermedad quística	13 992	4.6	1 772	2.2

Según the United States Renal Data System 1999 Annual Report Preliminary Data. U.S. Department of Health and Human Services, Health Care Financing Administration <http://www.med.umich.edu/usrds/>.

concentraciones sanguíneas de estos productos no son lo bastante grandes como para producir intoxicación abierta. Sin embargo, incluso en este nivel aparentemente estable de función renal, se está en evolución hacia la insuficiencia renal crónica en etapa terminal acelerada por la hiperfiltración. Además, como los pacientes con este grado de VFG poseen poca reserva funcional, pueden fácilmente presentar uremia con cualquier estrés adicional (p. ej., infección, obstrucción, deshidratación o fármacos nefrotóxicos), o con cualquier estado catabólico acompañado por incremento en el intercambio de productos nitrogenados y disminución en la VFG.

### B. Patogénesis de la uremia

La patogénesis de la insuficiencia renal crónica deriva en parte de la combinación de los efectos tóxicos de: 1) la retención de los productos normalmente excretados por los riñones (p. ej., productos nitrogenados provenientes del metabolismo proteínico); 2) productos normales como las hormonas presentes en mayores cantidades, y 3) la pérdida de los productos normales del riñón (p. ej., pérdida de la eritropoyetina).

La insuficiencia excretora también causa alteraciones de los líquidos, con incrementos en el  $\text{Na}^+$  y el agua intracelulares, y disminución en el  $\text{K}^+$  intracelular. Estas modificaciones pueden contribuir a las transformaciones sutiles en la función de una gran cantidad de enzimas, sistemas de transporte, etc.

Finalmente, la uremia tiene varios efectos sobre el metabolismo, los cuales en la actualidad se comprenden mal, que incluyen: 1) la disminución en la temperatura basal (quizá debida a la reducción en la actividad de la  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  ATPasa) y 2) la disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa con aceleración de la aterosclerosis.

## Manifestaciones clínicas

### A. Estado del equilibrio y del volumen del $\text{Na}^+$

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan algún grado de exceso en el  $\text{Na}^+$  y el agua, lo cual refleja la pérdida de la vía renal para excretar la sal y el agua. Se puede presentar un grado moderado de exceso en el  $\text{Na}^+$  y en el agua, sin signos objetivos de exceso líquido extracelular. Sin embargo, la ingestión excesiva continua de  $\text{Na}^+$  contribuirá a insuficiencia cardíaca congestiva, a hi-

per-tensión, ascitis, edema periférico y aumento de peso. Por otra parte, la excesiva ingestión de agua contribuye a la hiponatremia. Una recomendación frecuente para el paciente con insuficiencia renal crónica consiste en evitar la ingestión excesiva de sal y restringir la ingestión de líquido de manera que ésta equivalga al gasto urinario más 500 mL (pérdidas insensibles). Los ajustes adicionales en el estado del volumen se pueden hacer mediante la utilización de diuréticos (en un paciente que todavía produce orina) o con la diálisis.

Debido a que estos pacientes también presentan deterioro en los mecanismos renales de conservación de la sal y del agua, son más susceptibles a las pérdidas súbitas extrarrenales de  $\text{Na}^+$  y de agua (p. ej., vómito, diarrea y aumento de la sudoración con la fiebre). En estas circunstancias desarrollarán más fácilmente depleción del líquido extracelular, deterioro subsiguiente de la función renal (la cual puede resultar irreversible), e incluso colapso vascular y estado de choque. Los síntomas y los signos de sequedad de la boca y de otras mucosas, mareos, síncope, taquicardia y disminución del llenado venoso yugular sugieren la evolución en la depleción del volumen.

### B. Equilibrio del $\text{K}^+$

La hiperpotasemia constituye un problema grave en los pacientes con insuficiencia renal crónica, especialmente en aquellos cuya VFG ha disminuido por debajo de 5 mL/min. Por arriba de este nivel conforme disminuye la VFG, se incrementa, en una modalidad compensadora, el transporte del  $\text{K}^+$  mediado por la aldosterona en el túbulo distal. Sin embargo, esto significa que un paciente cuya VFG está entre 50 y 5 mL/min depende del transporte tubular para conservar el equilibrio del  $\text{K}^+$ . Por tanto, el tratamiento con diuréticos ahorradores de  $\text{K}^+$  (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) o  $\beta$  bloqueadores (fármacos capaces de deteriorar el transporte del  $\text{K}^+$  mediado por la aldosterona) puede precipitar una hiperpotasemia peligrosa en un paciente con insuficiencia renal crónica.

Los pacientes con diabetes mellitus (la principal causa de insuficiencia renal crónica) pueden tener un síndrome de hipoaldosteronismo hiporreninémico. Este síndrome, también denominado acidosis tubular renal tipo IV, consiste en un padecimiento en el cual la falta en la producción de renina a cargo de los riñones, dismi-

nuye las concentraciones de angiotensina II y, de esta manera, deteriora la secreción de la aldosterona (cuadro 16-1). Como resultado, los pacientes afectados están incapacitados para compensar la disminución en la VFG y promover su propio transporte del  $K^+$  mediado por la aldosterona y, por tanto, presentan dificultad relativa para el manejo del  $K^+$ . Esta dificultad por lo general se manifiesta como una hiperpotasemia extrema, incluso antes de que la VFG quede por debajo de 5 mL/min.

Finalmente, así como los pacientes con insuficiencia renal crónica son más susceptibles a los efectos de las sobrecargas de  $Na^+$  o del volumen, también están en mayor riesgo de una hiperpotasemia con las cargas súbitas de  $K^+$  de fuentes endógenas (p. ej., hemólisis, infección, trauma) o de fuentes exógenas (p. ej., sangre almacenada, alimentos abundantes en  $K^+$  o medicamentos con  $K^+$ ).

### C. Acidosis metabólica

La disminución en la capacidad para excretar ácido y generar amortiguadores que tienen lugar en la insuficiencia renal crónica provoca acidosis metabólica. En la mayor parte de los casos, una vez que la VFG queda por arriba de 20 mL/min sólo se desarrolla una acidosis moderada antes del restablecimiento de un nuevo estado basal de producción y consumo de amortiguador. En estas personas la disminución en el pH sanguíneo por lo general se puede corregir con 20 a 30 mmol (2 a 3 g) de bicarbonato de sodio por vía oral al día. Sin embargo, en el caso de una carga ácida súbita o del inicio de trastornos capaces de aumentar la carga de ácido generada, estos pacientes son muy susceptibles a la acidosis.

### D. Mineral y hueso

En la insuficiencia renal crónica, como resultado de una compleja serie de eventos (figura 16-6), se han observado varios trastornos del fósforo, del  $Ca^{2+}$  y del metabolismo óseo. Los factores cruciales en la patogénesis de estos trastornos incluyen: 1) disminución en la absorción del  $Ca^{2+}$  a partir del intestino, 2) sobreproducción de hormona paratiroidea, 3) trastorno en el metabolismo de la vitamina D y 4) acidosis metabólica crónica. Todos estos factores contribuyen a la promoción de la resorción ósea. La hipofosfatemia y la hipermagnesemia se pueden presentar por uso excesivo de fijadores de fósforo y antiácidos con magnesio, aunque la hipofosfatemia es más frecuente. La hiperfosfatemia contribuye al desarrollo de la hipocalcemia y, de esta manera, sirve como desencadenante adicional del hiperparatiroidismo secundario, con lo cual incrementa las concentraciones sanguíneas de la PTH. El aumento de la PTH sanguínea depleta adicionalmente el  $Ca^{2+}$  óseo y contribuye a la osteomalacia y a la osteoporosis de la insuficiencia renal crónica (véase después).

### E. Anormalidades cardiovasculares y pulmonares

La insuficiencia cardíaca congestiva y el edema pulmonar se deben, con mayor frecuencia, a las sobrecargas de volumen y de sal. Sin embargo, también se presenta un síndrome, mal comprendido, que involucra el aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar, y el cual puede ocasionar edema pulmonar incluso con presiones en cuña normales o ligeramente aumentadas de los capilares pulmonares.

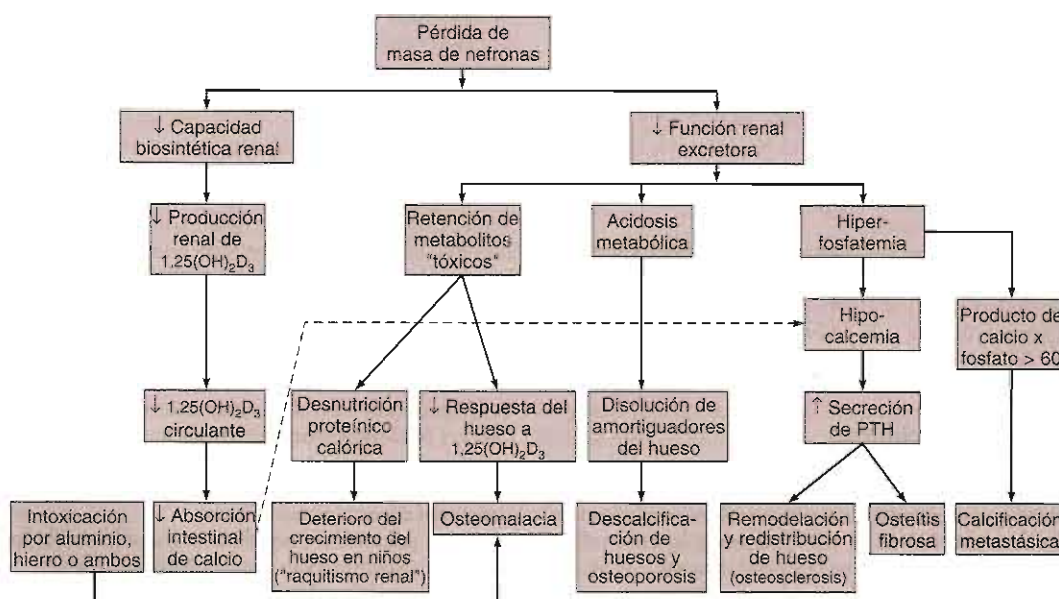


Figura 16-6. Patogénesis de las enfermedades óseas en la insuficiencia renal crónica. (Reproducida con autorización de Brenner BM, Lazarus JM: Chronic renal failure. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. Isselbacher KJ et al. (editores). McGraw-Hill, 1994.)

La hipertensión constituye un hallazgo frecuente en la insuficiencia renal crónica, por lo general sobre la base de sobrecargas en el líquido y de  $\text{Na}^+$ . Sin embargo, la hiperreninemia también constituye un síndrome reconocido en el cual la disminución en la perfusión renal desencadena la sobreproducción de renina a cargo del riñón insuficiente, y de esta manera incrementa la presión arterial sistémica.

La pericarditis resultante de la irritación y de la inflamación del pericardio por las toxinas urémicas, constituye una complicación cuya incidencia en la insuficiencia renal crónica va en disminución debido a la institución agresiva y temprana, de la diálisis renal.

El aumento de riesgo cardiovascular es una complicación observada en pacientes con insuficiencia renal crónica y permanece como la causa principal de mortalidad en esta población. Esto favorece el infarto del miocardio, evento vascular cerebral y periférica. En estos pacientes los factores de riesgo cardiovascular incluyen la hipertensión, la hiperlipidemia, la intolerancia a la glucosa, el incremento crónico en el gasto cardíaco, y las calcificaciones valvular y miocárdica como consecuencias del incremento en el producto  $\text{Ca}^{2+} \times \text{PO}_4^{3-}$  así como otros factores, menos bien caracterizados del ambiente urémico.

#### F. Anormalidades hemáticas

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan anomalías notables en la cifra de eritrocitos, en la función de leucocitos y en los parámetros de la coagulación. Una característica consistente corresponde a la anemia normocromica normocítica, con síntomas de indiferencia y fatigabilidad fácil, y hematocritos en el intervalo de 20 a 25%. La anemia se debe principalmente a la falta de producción de la eritropoyetina y a la pérdida del efecto estimulante de ésta sobre la eritropoyesis. Por tanto, los pacientes con insuficiencia renal crónica, cualquiera que sea el estado de diálisis, demuestran una mejoría drástica en el hematocrito cuando se les trata con eritropoyetina (epoetina alfa). Entre las causas adicionales de anemia se pueden incluir los efectos supresores de la médula ósea a cargo de las toxinas urémicas, la fibrosis de la médula ósea debida al incremento en la PTH sanguínea, los efectos tóxicos del aluminio (por los antiácidos fijadores de fosfato y las soluciones de la diálisis), y a la hemólisis y la pérdida sanguínea gastrointestinal relacionada con la diálisis (mientras el paciente está bajo anticoagulación con heparina).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica muestran anomalías en la hemostasia manifestadas como equimosis sin causa aparente, incremento en la pérdida sanguínea durante la cirugía y una mayor incidencia de hemorragias espontáneas gastrointestinal y cerebrovascular (incluso los eventos vasculares cerebrales hemorrágicos y los hematomas subdurales). Las anomalías de laboratorio incluyen la prolongación del tiempo de sangrado, la disminución del factor III plaquetario, anomalía en la agregación y adhesividad plaquetarias, y el deterioro en el consumo de protrombina; ninguno de éstos es reversible incluso en los pacientes bien dializados.

La uremia se acompaña de un aumento en la susceptibilidad a las infecciones, la cual se estima se debe a la supresión del leucocito a cargo de las toxinas urémicas. Al parecer la supresión es mayor en las células linfoides que en los neutrófilos y también parece afectar la quimiotaxia, la respuesta inflamatoria aguda y la hipersensibilidad retardada, más que otras funciones del leucocito. También se estima que la acidosis, la hiperglucemia, la desnutrición y la hiperosmolaridad contribuyen a la inmunosupresión en la insuficiencia renal crónica. La invasividad de la diálisis y la utilización de inmunosupresores en los pacientes con trasplante renal, también contribuyen a la mayor incidencia de infecciones.

#### G. Anormalidades neuromusculares

Los síntomas y los signos del SNC pueden variar desde trastornos leves del sueño y deterioro de la concentración mental, pérdida de la memoria, errores en el juicio, e irritabilidad neuromuscular (manifestada por hipo, calambres, fasciculaciones y contracturas), todos leves, hasta asterixis, mioclonos, estupor, convulsiones, y coma en la uremia en etapa terminal. La asterixis se manifiesta como movimientos ondulantes involuntarios que se presentan al extender los brazos y doblar las muñecas hacia atrás, como para "detener el tránsito". Esto es resultado de la modificación en la conducción nerviosa de la encefalopatía metabólica debida a diversas causas entre las cuales se incluye la insuficiencia renal.

La neuropatía periférica (de predominio sensitiva; más intensa en las extremidades inferiores que en las superiores), caracterizada por el síndrome de "piernas inquietas" (sensación de molestia mal localizada y movimientos involuntarios en las extremidades inferiores) constituye un hallazgo frecuente en la insuficiencia renal crónica, y una indicación importante para iniciar la diálisis.

Los pacientes bajo régimen de hemodiálisis pueden desarrollar intoxicación por aluminio, caracterizada por dispraxia (incapacidad para repetir las palabras), mioclonos, demencia y convulsiones. De igual manera, la diálisis aguda intensa puede ocasionar el síndrome de desequilibrio caracterizado por náuseas, vómito, somnolencia, cefalea y convulsiones en un paciente con una concentración elevada del BUN. Se presume que esto constituye un efecto de los cambios rápidos en el pH y en la osmolaridad en el líquido extracelular, los cuales causan edema cerebral.

#### H. Anormalidades gastrointestinales

Hasta 25% de los pacientes con uremia presenta úlcera péptica, quizá como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. En el paciente con insuficiencia renal crónica también están descritos diversas anomalías y síndromes gastrointestinales, entre los cuales se incluyen la gastroenteritis urémica, caracterizada por ulceraciones de la mucosa con pérdida hemática, así como una variante distintiva de halitosis (aliento urémico) debido a la degradación de la urea en amoniaco a cargo de las enzimas salivales.

En los pacientes urémicos los síntomas gastrointestinales inespecíficos incluyen anorexia, hipo, náuseas, vó-

mito y diverticulosis. Si bien no está clara la patogénesis precisa de estos síntomas, muchos de ellos mejoran con la diálisis.

### I. Anormalidades endocrinas y metabólicas

Las mujeres con uremia presentan concentraciones menores de estrógeno, lo cual quizá explica la gran incidencia de amenorrea y la observación de que rara vez pueden lograr un embarazo a término. Con la diálisis frecuente regresan las menstruaciones regulares, pero no así una tasa mayor de embarazos a término.

De igual manera, en los varones con insuficiencia renal crónica constituyen datos frecuentes las concentraciones bajas de testosterona, la disfunción eréctil, la oligospermia y la displasia de células germinales.

Finalmente, la insuficiencia renal crónica elimina al riñón como sitio para la degradación de la insulina y, por tanto, incrementa la vida media de ésta. Esto tiene un efecto estabilizador sobre los pacientes diabéticos cuya glucosa sanguínea tenía dificultades previas para el control.

### J. Anormalidades dermatológicas

Los cambios en la piel son originados por muchos de los efectos de la insuficiencia renal crónica ya comentados. Los pacientes con esta enfermedad pueden mostrar palidez debida a la anemia, cambios en el color de la piel debidos a la acumulación de los metabolitos pigmentarios o a una coloración gris por la hemocromatosis ocasionada por las transfusiones; equimosis y hematomas como consecuencia de las anomalías de la coagulación; y prurito y excoriaciones debidos a los depósitos de  $\text{Ca}^{2+}$  por el hiperparatiroidismo secundario. Finalmente, con las concentraciones en extremo elevadas de urea, la evaporación del sudor deja un residuo de urea denominado "escarcha urémica".



## AUTOEVALUACIÓN

13. ¿En qué consiste la uremia?
14. ¿En qué estriban los síntomas y los signos más notables de la uremia?
15. ¿Cuál es el mecanismo mediante el cual en la insuficiencia renal crónica se modifican los estados del sodio, del potasio y del volumen?
16. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de la insuficiencia renal crónica?

## GLÓMERULONEFRITIS Y SÍNDROME NEFRÓTICO

### Presentación clínica

Diversos trastornos causan modificaciones estructurales del glomérulo y se presentan con una combinación de

los datos siguientes: hematuria, proteinuria, disminución de la VFG e hipertensión. Algunos de estos trastornos son específicos del riñón, en tanto que otros corresponden a enfermedades sistémicas en las cuales el riñón se afecta de maneras primaria o prominente.

Los trastornos que originan enfermedad glomerular sean manifestación de lesión sistémica o de otro tipo, se agrupan en cinco categorías:

- 1) **Glomerulonefritis aguda**, en la cual se presenta el inicio súbito de hematuria y proteinuria con disminución de la VFG y retenciones de sal y agua, lo cual va seguido de la recuperación completa de la función renal. Los pacientes con glomerulonefritis aguda constituyen un subconjunto de aquellos con una causa intrarrenal de insuficiencia renal aguda.
- 2) **Glomerulonefritis rápidamente progresiva**, en la cual no tiene lugar la recuperación del trastorno agudo. El deterioro de la función renal ocasiona, en el transcurso de semanas o meses, una insuficiencia renal completa e irreversible. Durante la evolución temprana de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, estos pacientes pueden categorizarse como afectados por una variante de la insuficiencia renal aguda. Más tarde, con la evolución de la insuficiencia renal muestran todas las características descritas para la insuficiencia renal crónica.
- 3) **Glomerulonefritis crónica**, en la cual el deterioro renal subsecuente a la glomerulonefritis aguda evoluciona lentamente durante años, pero al final resulta en insuficiencia renal crónica.
- 4) **Síndrome nefrótico**, manifestado con una proteinuria notable, en particular albuminuria (definida como la excreción > 3.5 g de proteína en la orina de 24 horas), hipalbuminemia, edema, hiperlipidemia y cuerpos grasos en la orina. El síndrome nefrótico puede ser aislado (p. ej., enfermedad de cambios mínimos) o parte de algún otro síndrome glomerular (p. ej., con hematuria y cilindros).
- 5) **Anormalidades urinarias asintomáticas**, entre las cuales se incluyen la hematuria y la proteinuria (por lo general en cantidades inferiores a las que se presentan en el síndrome nefrótico), pero sin anomalías funcionales concomitantes con disminución en la VFG, edema o hipertensión. Muchos pacientes con estos hallazgos desarrollarán lentamente insuficiencia renal crónica en el transcurso de decenios.

### Etiología

La glomerulonefritis aguda característica se presenta en el caso de las enfermedades infecciosas; de manera clásica en las infecciones faringéas o cutáneas con ciertas cepas "necrofónicas" del estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A, pero también por otros patógenos (cuadro 16-10).

Al parecer la glomerulonefritis rápidamente progresiva consiste en un grupo heterogéneo de trastornos, los cuales muestran características histopatológicas comunes a varias categorías de la vasculitis necrosante (cuadro 16-11; y véase después).

**Cuadro 16-10. Causas de glomerulonefritis aguda<sup>1,2</sup>****Enfermedades infecciosas**

Glomerulonefritis posestreptocócica

Glomerulonefritis posinfecciosa no estreptocócica\*

Bacterianas: endocarditis infecciosas,\* nefritis por derivación o fístula ("shunt"), sepsis,\* neumonía neumocócica, fiebre tifoidea, sífilis secundaria, meningococemia

Virales: hepatitis B, mononucleosis infecciosa, parotiditis sarampión, varicela, echovirus, coxsackievirus

Parasitarias: paludismo, toxoplasmosis

**Enfermedades multisistémicas:** lupus eritematoso sistémico,\* vasculitis,\* púrpura de Henoch-Schönlein,\* síndrome de Goodpasture**Enfermedades glomerulares primarias:** glomerulonefritis mesangiocapilar, enfermedad de Berger (neuropatía por IgA),\* glomerulonefritis proliferativa mesangial "pura"**Otros:** síndrome de Guillain-Barré, irradiación de tumor de Wilms, vacuna difteriatos ferina-tétanos, enfermedad del suero<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Glasscock FLI, Brenner BM: The major glomerulopathies. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. Wilson JD et al. (editors). McGraw-Hill, 1991.<sup>2</sup> Las causas más comunes se señalan con \*.

Tampoco están esclarecidos los orígenes de la glomerulonefritis crónica y del síndrome nefrótico. Por alguna razón, el deterioro renal progresivo en los pacientes con glomerulonefritis crónica procede lentamente, pero de manera inexorable, y ocasiona insuficiencia renal crónica hasta 20 años después del descubrimiento inicial de un sedimento urinario anormal.

Algunas causas del síndrome nefrótico corresponden a variantes de la glomerulonefritis crónica, de la glomerulonefritis rápidamente progresiva, o de la glomerulonefritis crónica, en las cuales la característica de presentación corresponde a la proteinuria masiva. Otros casos del síndrome nefrótico quedan dentro de la categoría de la enfermedad de cambios mínimos, en la cual todas las consecuencias patológicas se deben a la proteinuria y no se presenta la evolución a enfermedad renal en etapa terminal.

La causa más frecuente de las anomalías urinarias asintomáticas corresponde a la nefropatía por IgA, una enfermedad por complejo inmunitario poco comprendida, caracterizada por el depósito difuso en el mesangio de IgA. En el cuadro 16-12 se listan otras causas.

**Patología y patogénesis**

Es probable que las diferentes variantes de la glomerulonefritis y del síndrome nefrótico representen diferencias en la naturaleza, la extensión y la causa específica de la lesión renal mediada inmunitariamente. Las células del mesangio sintetizan diversas citocinas, en particular el factor transformador del crecimiento 1 (TGF-1) y el factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), los cuales incitan una reacción inflamatoria en algunas de las variantes de la enfermedad glomerular. Se han realizado correlaciones clásicas entre la historia natural y los datos

**Cuadro 16-11. Causas de la glomerulonefritis rápidamente progresiva<sup>1,2</sup>****Enfermedades infecciosas**

Glomerulonefritis posestreptocócica\*

Sepsis visceral oculta

Infección de hepatitis B (con vasculitis o crioinmunoglobulinemia)

Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (?)

**Enfermedades multisistémicas**

Lupus eritematoso sistémico\*

Púrpura de Henoch-Schönlein\*

Vasculitis necrosante sistémica (incluye a la granulomatosis de Wegener)\*

Síndrome de Goodpasture\*

Crioinmunoglobulinemia mixta (IgG/IgM) esencial

Procesos malignos

Policondritis, reincidente

Artritis reumatoide (con vasculitis)

**Fármacos**

Penicilamina\*

Hidralazina

Alopurinol (con vasculitis)

Ritampicina

**Enfermedades glomerulares primaria o idiopáticas**

Glomerulonefritis idiopática creciente\*

Tipo I —con depósitos granulados de inmunoglobulina (mediada por anticuerpo anti-MBG)

Tipo II —con depósitos granulados de inmunoglobulina (mediado por complejo inmunitario)

Tipo III —con poco o ningún depósito inmunitario de inmunoglobulina ("pauciinmunitaria")

Inducida por anticuerpo citoplásmico antineutrófilo, (?) variante "frustrada de vasculitis"

Sobrepuesta a otra enfermedad glomerular primaria

Mesangiocapilar (glomerulonefritis membranoproliferativa)\* (especialmente tipo II)

Glomerulonefritis membranosa\*

Enfermedad de Berger (neuropatía por IgA)\*

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Glasscock FLI, Brenner BM: The major glomerulopathies. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. Wilson JD et al. (editors). McGraw-Hill, 1991.<sup>2</sup> Las causas más comunes se señalan con \*.

definitorios en las microscopías de fluorescencia y electrónica (figura 16-4; cuadro 16-13). Sin embargo, ya que no se conoce con exactitud la manera en que acontecen las variantes de la lesión renal mediada inmunitariamente, cada categoría se describe por separado con los datos concomitantes.

**A. Glomerulonefritis aguda**

La glomerulonefritis posinfecciosa se debe al ataque inmunitario sobre el microorganismo infectante en el cual tiene lugar una reactividad cruzada entre un antígeno del microorganismo infectante (p. ej., estreptococos  $\beta$  hemolíticos del grupo A) y un antígeno del huésped. El

**Cuadro 16-12. Causas glomerulares de anomalías urinarias asintomáticas<sup>1,2</sup>****Hematuria con o sin proteinuria**

- Enfermedades glomerulares primarias
  - Glomerulonefritis mesangiocapilar
  - Otras hematurias glomerulares primarias acompañadas por proliferación mesangial "pura", glomerulonefritis proliferativa segmentaria y focal u otras lesiones
  - Enfermedad de "membrana basal delgada" (variante frustrada de síndrome de Alport?)
- Asociada con enfermedades multisistémicas o familiares hereditarias
  - Síndrome de Alport y otras hematurias familiares "benignas"
  - Enfermedad de Fabry
  - Enfermedad de células falciformes
- Asociada con infecciones
  - Glomerulonefritis posestreptocócicas en resolución\*
  - Otras glomerulonefritis posinfecciosas\*

**Proteinuria aislada no nefrótica**

- Enfermedades glomerulares primarias
  - Proteinuria "ortostática"
  - Glomerulosclerosis focal y segmentaria\*
  - Glomerulonefritis membranosa\*
- Asociada con enfermedades multisistémicas o familiares hereditarias
  - Diabetes mellitus\*
  - Amiloidosis\*
  - Síndrome uña-rótula\*

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Glassock FLI, Brenner BM: The major glomerulopathies. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 12th ed. Wilson JD et al. (editors). McGraw-Hill, 1991.

<sup>2</sup> Las causas más comunes se señalan con \*.

resultado consiste en el depósito de complejos inmunitarios y complemento (figura 16-4; cuadro 16-14) en los capilares glomerulares y en el mesangio. Los síntomas y los signos se presentan en forma característica 7 a 10 días después del inicio de la infección aguda faríngea o cutánea, y se resuelven en el transcurso de semanas siguientes al tratamiento de la infección.

**B. Glomerulonefritis rápidamente progresiva**

Si bien la historia natural de la mayor parte de los casos de glomerulonefritis aguda incluye la resolución de la enfermedad renal subyacente, algunos casos demuestran, a menudo de manera súbita, una variante de la enfermedad renal que evoluciona con rapidez a insuficiencia renal crónica en el transcurso de semanas a meses. No está esclarecida la razón por la cual esto acontece en algunos pacientes, pero una característica histopatológica distintiva en tales casos consiste en la proliferación celular extracapilar que afecta 70% de los glomérulos. También se observan brechas y discontinuidades focales en la membrana basal glomerular.

Los estudios de inmunofluorescencia permiten la distribución en subgrupos según se correlacionen con

**Cuadro 16-13. Localización de depósitos electrodenso en enfermedades glomerulares<sup>1</sup>****Subepitelial**

- Depósitos amorfos (epimembranosos)
  - Neuropatía membranosa
  - Lupus eritematoso sistémico
- Depósitos granulosos
  - Glomerulonefritis posinfecciosa aguda (p. ej., glomerulonefritis posestreptocócica, endocarditis bacteriana)

**Intramembranoso**

- Neuropatía membranosa
- Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo II

**Subendotelial**

- Lupus eritematoso sistémico
- Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I
- Con menos frecuencia, endocarditis bacteriana, neuropatía por IgA, púrpura de Henoch-Schönlein, crioglobulinemia mixta

**Mesangial**

- Glomerulonefritis local
- Neuropatía por IgA
- Púrpura de Henoch-Schönlein
- Lupus eritematoso sistémico
- Glomerulonefritis posinfecciosa aguda, leve o en resolución

**Subepitelial y subendotelial**

- Lupus eritematoso sistémico
- Glomerulonefritis membranoproliferativa, tipo II
- Glomerulonefritis posinfecciosa

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Rose BD: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of glomerular disease. En: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, 1987.

**Cuadro 16-14. Factores causantes y mediadores de lesión glomerular<sup>1</sup>****Factores que afectan el depósito de complejos inmunitarios**

- Respuesta inmunitaria del huésped
- Velocidad de depuración del complejo
- Formación del complejo *in situ*
- Carga antigénica o de complejo
- Hemodinámica renal

**Mediadores del daño glomerular**

- Complemento
- Neutrófilos
- Macrófagos
- Plaquetas
- Aminas vasoactivas
- Fibrinas
- Linfocinas

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Rose BD: Pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis of glomerular disease. En: *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed. McGraw-Hill, 1987.

otras características de la enfermedad. De 5 a 20% de los pacientes presentan depósitos lineales de anticuerpo antiMBG en los glomérulos y una tendencia a la hemoptisis que recuerda el síndrome de Goodpasture. De 30 a 40% presentan depósitos granulares de inmunoglobulina y un patrón de anticuerpo correspondiente a la granulomatosis de Wegener (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo). Estos últimos pacientes tienen mayor edad y más síntomas sistémicos constitucionales.

### C. Glomerulonefritis crónica

Algunos pacientes con glomerulonefritis aguda desarrollan lentamente, en el transcurso de 5 a 20 años, insuficiencia renal crónica. En algunos de estos casos la proliferación celular en el mesangio o en el capilar, constituye una marca histopatológica estructural, en tanto que en otros es notable la obliteración de los glomérulos (glomerulonefritis crónica esclerosante, la cual incluye los subconjuntos focal y difuso); y otros muestran depósitos proteínicos subepiteliales irregulares con afección uniforme de los glomérulos individuales (glomerulonefritis membranosa).

### D. Síndrome nefrótico

En los pacientes con síndrome nefrótico el glomérulo puede parecer intacto, o sólo sutilmente modificado y sin un infiltrado celular como manifestación de la inflamación. La inmunofluorescencia con anticuerpos contra la IgG a menudo demuestra el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en la membrana basal glomerular. En el subconjunto de pacientes con enfermedad de cambios mínimos, en quienes la proteinuria constituye la única

anormalidad en el sedimento urinario y a menudo no es posible observar cambios con el microscopio óptico, la microscopia electrónica revela la obliteración de los podocitos epiteliales (cuadro 16-15).

### Manifestaciones clínicas

En las enfermedades glomerulonefríticas la lesión a la pared del capilar glomerular ocasiona la pérdida de eritrocitos y proteínas, los cuales normalmente son demasiado grandes para cruzar el capilar glomerular, hacia la luz del túbulo renal, lo cual da origen a la hematuria y la proteinuria.

La disminución en la VFG es consecuencia de la infiltración del capilar glomerular por células inflamatorias, o debido a la respuesta de las células contractíles (p. ej., las células del mesangio) a las sustancias vasoactivas consistente en la restricción del flujo sanguíneo a muchos capilares glomerulares.

El edema y la hipertensión son una consecuencia directa de la retención de líquido y de sal secundaria a la disminución en la VFG para enfrentar los consumos excesivos de sal y agua.

Como resultado del depósito de complejos inmunitarios y de complemento en el glomérulo se observa una disminución transitoria en el complemento sérico.

En los casos asociados con infecciones por estreptococo  $\beta$  hemolítico del grupo A se observa un incremento en el título de anticuerpos a los antígenos estreptocócicos. Otra característica de la evolución clínica en la glomerulonefritis aguda postestreptocócica consiste en un periodo entre los signos clínicos de infección y el desarrollo de los signos clínicos de la nefritis.

Cuadro 16-15. Características clínicas e histológicas del síndrome nefrotóxico idiopático<sup>1</sup>

Enfermedad glomerular	Datos distintivos clínicos y de laboratorio	Manifestaciones morfológicas características
Enfermedad de cambios mínimos	La causa más habitual en niños (75%); sensible a ciclofosfamida o esteroides (80% de los casos); no progresiva; función renal normal; hematuria escasa	ML: normal IF: negativa a huellas de IgM ME: borramiento de podocitos, sin depósitos inmunitarios
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	Hipertensión de inicio temprano; hematuria microscópica; insuficiencia renal progresiva (75% de los casos)	ML: de manera temprana, esclerosis segmentaria en algunos glomérulos con atrofia tubular; de manera tardía, esclerosis de la mayor parte de los glomérulos IF: IgM, C3 focal y segmental ME: fusión de prolongaciones pédeas, esclerosis hialina
Neuropatía membranosa	La causa más frecuente en adultos (40 a 50%); incidencia máxima cuarto y sexto decenios; varón:mujer 2 a 3:1; hematuria microscópica (55%), hipertensión temprana (30%); remisión espontánea (20%); insuficiencia renal progresiva (30 a 40%)	ML: de manera temprana, normal; tardíamente, engrosamiento de MBG IF: IgG y C3 granulosa ME: depósitos subepiteliales y expansión de MBG
Glomerulonefritis membranosa proliferativa	Incidencia máxima segundo y tercer decenios; características nefróticas-nefriticas mixtas; lentamente progresiva en la mayor parte de los casos; rápida en algunos; hipocomplementemia	ML: glomérulos hiper celulares con MBG duplicada ("rieles de tren") IF: tipo I, C3 difuso, IgE e IgM variable; tipo II, nodulos C3 de la pared capilar y mesangiales ME: tipo I depósitos inmunitarios subepiteliales tipo II, MBG densa

Clave: ML = microscopia de luz; IF = inmunofluorescencia; ME = microscopia electrónica; MBG = membrana basal glomerular.

Reproducido con autorización de Glassock FLI, Brenner BM: The major glomerulopathies. En: Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. McGraw-Hill, 1991; y de Luke RG et al.: Nephrology and hypertension: Clinical and histology features of idiopathic nephrotic syndrome. En: Medical Knowledge Self-Assessment Program IX. American College of Physicians, 1992.

Los pacientes con síndrome nefrótico tienen una disminución severa en la presión oncótica plasmática como consecuencia de la pérdida de proteínas séricas en la orina. Esto resulta en depleción del volumen intravascular y las activaciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. También se incrementa la secreción de vasopresina. Tales pacientes también presentan modificaciones en las respuestas renales al péptido natriurético auricular. Sin embargo, pueden desarrollar signos de depleción del volumen intravascular, entre los cuales se incluyen el síncope, el estado de choque y la insuficiencia renal aguda a pesar de ser a menudo edematosos en el examen clínico.

Al parecer la hiperlipidemia asociada con el síndrome nefrótico es ocasionada por la disminución en la presión oncótica del plasma, lo cual estimula la síntesis y la secreción hepáticas de las VLDL.

En el síndrome nefrótico la pérdida de otras proteínas plasmáticas adicionales a la albúmina se puede presentar como alguna de las siguientes manifestaciones: 1) un defecto en la opsonización bacteriana y, por tanto, una mayor susceptibilidad a las infecciones (p. ej., debida a la pérdida de la IgG) 2) hipercoagulabilidad (p. ej., como consecuencia de una insuficiencia de la antitrombina III, disminuciones en las concentraciones de las proteínas C y S, hiperfibrinogenemia e hiperlipidemia); 3) estado carencial de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario (p. ej., por pérdida de las proteínas fijadoras de vitamina D), 4) modificación de las pruebas de función tiroidea sin una anomalía tiroidea verdadera (como consecuencia de menores concentraciones de la globulina fijadora de tiroxina).

**Cuadro 16-16. Causas mecánicas frecuentes de obstrucción de vías urinarias<sup>1</sup>**

Uréter	Vía de salida vesical
Estrechamiento u obstrucción de la unión uteropélvica	Obstrucción del cuello vesical
Estrechamiento u obstrucción de la unión uretero-vesical	Ureterocele
Ureterocele	Hipertrofia prostática benigna
Uréter retrocaval	Cáncer de próstata
Cálculos	Cáncer vesical
Inflamación	Cálculos
Trauma	Neuropatía diabética
Papilas esfaceladas	Enfermedades de la médula espinal
Tumor	Carcinomas del cuello rino, colon
Coágulos sanguíneos	Trauma
Cristales de ácido úrico	<b>Uretra</b>
Útero grávido	Valvas uretrales posteriores
Fibrosis retroperitoneal	Valvas uretrales anteriores
Aneurisma aórtico	Estrechez
Leiomiomas uterinos	Tumor
Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto	Cálculos
Linfoma retroperitoneal	Trauma
Ligadura quirúrgica accidental	
Fimosis	
Estenosis del meato	

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Seifter JL, Brenner BM: Urinary tract obstruction. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. Fauci AS et al. (editors). McGraw-Hill, 1998.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las categorías de la glomerulonefritis y las características comunes y distintivas de dichas categorías?
- ¿Cuáles son las consecuencias fisiopatológicas del síndrome nefrótico?

## CÁLCULOS RENALES

### Presentación clínica

Los pacientes con cálculos renales presentan dolor en el flanco y hematuria con o sin fiebre. Según la localización del cálculo y de la anatomía subyacente del paciente (p. ej., existencia de sólo un riñón funcional o de una enfermedad renal importante preexistente), la presentación puede complicarse con la obstrucción (cuadro 16-16) y disminución o ausencia de producción de orina.

### Etiología

Si bien diversos trastornos pueden favorecer el desarrollo de cálculos renales (cuadro 16-17), al menos 75% de

éstos contienen calcio. La mayor parte de los cálculos de calcio se deben a hipercalcemia idiopática, con la hiperuricosuria y el hiperparatiroidismo como otras causas importantes. Los cálculos de ácido úrico típicos se deben a hiperuricosuria, en especial en los pacientes con antecedente de gota o de excesiva ingestión de purina (p. ej., una dieta abundante en productos cárnicos). El transporte defectuoso de los aminoácidos, como acontece en la cistinuria, puede causar la formación de cálculos. Finalmente, los cálculos de estruvita, constituidos por sales de magnesio, de amoníaco y de fosfato, son resultado de las infecciones crónica o recidivante de las vías urinarias por microorganismos productores de ureasa (tipológicamente, *Proteus*).

### Patología y patogénesis

Los cálculos renales se originan por las modificaciones en la solubilidad de varias sustancias en la orina, de manera que se da lugar a la nucleación y a la precipitación de las sales. Diversos factores pueden inclinar el equilibrio a favor de la formación de cálculos.

La deshidratación favorece la formación de cálculos, y una gran ingestión de líquido para conservar el volumen urinario diario en 2 L o más, parece protectora. Se desconoce el mecanismo preciso de esta protección.



Cuadro 16-7. Causas principales de cálculos renales<sup>1</sup>

Tipo de cálculo y causas	Todos los cálculos (%)	Frecuencia de causas específicas <sup>2</sup>	Relación M:F	Etiología	Diagnóstico	Tratamiento <sup>4</sup>
<b>Cálculos de calcio</b>	7 a 85					
Hipercalcemia idiopática		50 a 55%	2:1 a 3:1 2:1	Hereditaria (?)	Normocalcemia, hipercalcemia inexplicable <sup>3</sup>	Diuréticos tiazídicos
Hiperuricosuria		20%	4:1	Dreta	Ácido úrico en orina > 750 mg/24 h (mujeres) > 800 mg/24 h (varones)	Alopurinol o dieta
Hiperparatiroidismo primario		5%	3:10	Neoplasia	Hipercalcemia inexplicable	Cirugía
Acidosis tubular renal distal		Raro	1:1	Hereditaria	Acidosis hiperclorémica, pH urinario mínimo > 5.5	Reemplazo de álcalis
Hiperoxaluria intestinal		~ 1 a 2%	1:1	Cirugía intestinal	Oxalato en orina > 50 mg/24 h	Colestramina o carga de calcio por vía oral
Hiperoxaluria hereditaria		Raro	1:1	Hereditaria	Aumento de oxalato en orina y ácido glicólico o L-glicérido aumentados	Líquidos y piridoxina
Enfermedad por cálculos idiopática		20%	2:1	Desconocida	Nada de lo señalado antes	Frustró por vía oral, líquidos
<b>Cálculos de ácido úrico</b>	5 a 8					
Gota		~ 50%	3:1 a 4:1	Hereditaria	Diagnóstico clínico	Alcalis para aumentar el pH urinario
Idiomáticos		~ 50% 1:1		Hereditaria (?)	Cálculos de ácido úrico, ausencia de gota	Alopurinol si el ácido úrico urinario diario es superior a 1 000 mg
Deshidratación		?	1:1	Habito intestinal	Antecedente de pérdida de líquido intestinal	Alcalis, líquidos, eliminación de la causa
Síndrome de Lesch-Nyhan		Raro	Varones	Hereditaria	Reducción en el valor de la hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa	Alopurinol
Tumores malignos	1		1:1	Hereditaria	Tipo de cálculo aumento en la excreción de cistina	Líquidos masivos, alcalis, penicilamina si se requiere
<b>Cálculos de cistina</b>	1		1:3	Hereditaria	Tipo de cálculo; aumento en la excreción de cistina	Líquidos masivos, alcalis, penicilamina si se requiere
<b>Cálculos de estruvita</b>	10 a 15		2:10	Infección	Tipo de cálculo	Antimicrobianos y cirugía con buen criterio

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Aplin JR, Cow FA, Favus MJ. Nephrolithiasis. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed, Fauci AS et al. (editores). McGraw-Hill, 1996.

<sup>2</sup> Los valores son porcentajes de pacientes dentro de cada categoría de cálculo que muestran cada causa específica.

<sup>3</sup> Calcio urinario sobre 300 mg/24 h (varón, 250 mg/24 h (mujer) o mg/24 h en cualquier sexo. Causan hipercalcemia: Hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, sarcoidosis, tumores malignos, inmovilidad, intoxicación por vitamina D, enfermedad de los huesos rápidamente progresiva, enfermedad Paget y deben excluirse en el diagnóstico de hipercalcemia idiopática.

<sup>4</sup> Junto con la restricción de líquidos y proteínas, la cual es fundamental en la terapéutica en la mayor parte de las variantes de la enfermedad por cálculos.

ción. Las hipótesis incluyen la dilución de sustancias desconocidas predisponentes de la formación de cálculos y que disminuyen el tiempo de tránsito del  $\text{Ca}^{2+}$  a través de la nefrona, con lo cual reducen la probabilidad de precipitación.

Una dieta abundante en proteínas predispone a la formación de cálculos en personas susceptibles. Una carga proteínica dietética produce acidosis metabólica transitoria y un incremento en la VFG. Si bien no se detecta aumento en el  $\text{Ca}^{2+}$  sérico, es probable que se presenten un incremento transitorio en la resorción del calcio a partir del hueso, un incremento en la filtración glomerular del calcio y la inhibición en la resorción del calcio en el túbulo distal. Al parecer este efecto es mayor en las personas conocidas como formadoras de cálculos que en los testigos normales.

Una dieta abundante en  $\text{Na}^+$  predispone a la excreción de  $\text{Ca}^{2+}$  y a la formación de cálculos de oxalato de calcio, en tanto que una ingestión escasa del  $\text{Na}^+$  tiene el efecto opuesto. Además, la excreción urinaria del  $\text{Na}^+$  incrementa la saturación del urato monosódico, el cual puede actuar como núcleo para la cristalización del  $\text{Ca}^{2+}$ .

A pesar de que la mayor parte de los cálculos corresponde a cálculos de oxalato de calcio, la concentración del oxalato en la dieta por lo general es demasiado escasa para apoyar la recomendación de evitar el oxalato con objeto de evitar la formación de cálculos. De igual manera, la restricción del calcio, anteriormente una recomendación dietética para los formadores de cálculos de calcio, es benéfica sólo para el subconjunto de pacientes cuya hiper calciuria depende de la dieta. En el resto, la disminución en el calcio dietético puede en realidad incrementar la absorción del oxalato y predisponer a la formación de cálculos.

Durante algunos años se ha notado una correlación entre la hipertensión esencial (capítulo 11), la hiper calciuria y los cálculos renales. Sin embargo, no están esclarecidas las bases fisiopatológicas de esta correlación. Una hipótesis propone que un defecto genético frecuente causa un equilibrio defectuoso entre el  $\text{Ca}^{2+}$  y el  $\text{Na}^+$ , y este desequilibrio inicia procesos fisiopatológicos diferentes que ocasionan cálculos renales e hipertensión o, en algunos casos, ambos.

Diversos factores protegen contra la formación de cálculos. Al parecer tienen un efecto protector, en orden decreciente de importancia, los líquidos, el citrato, el magnesio y la fibra dietética. El citrato puede evitar la formación de cálculos al quelar el calcio en solución y formar complejos muy solubles, en comparación con el oxalato y el fosfato de calcio. Si bien se ha demostrado que la complementación farmacológica de la dieta con citrato de potasio incrementa el citrato y el pH urinarios, y disminuye la incidencia de la formación recidivante de cálculos, no se han investigado los efectos de una dieta natural abundante en citrato. Sin embargo, algunos estudios sugieren que los vegetarianos tienen menor incidencia de formación de cálculos. Presuntamente, estas personas evitan el efecto formador de cálculos por la abundancia de proteínas y de  $\text{Na}^+$  en la dieta, en combinación con los efectos protectores de la fibra y otros factores.

La formación del cálculo, dentro de la pelvícula renal, por sí misma es indolora hasta que se desprende un fragmento y éste desciende en el uréter, lo cual precipita el cólico renal. La hematuria y la lesión renal pueden presentarse asintomáticas.

## Manifestaciones clínicas

El dolor concomitante con cálculos renales se debe a las distensiones del uréter, de la pelvícula renal o de la capsula renal. La intensidad del dolor se correlaciona con el grado de distensión que tiene lugar y, por tanto, en la obstrucción aguda es en extremo intenso. La anuria y la azoemia sugieren la obstrucción bilateral, o la obstrucción unilateral de sólo un riñón funcional. El dolor, la hematuria e incluso la obstrucción ureteral producidas por un cálculo renal por lo regular son autolimitados. El paso del cálculo por lo general sólo necesita ingestión de abundantes líquidos, reposo en cama y analgesia. Las complicaciones importantes corresponden a: 1) la hidronefrosis y la lesión renal permanente debidas a la obstrucción completa del uréter, con el retorno de la orina y el desarrollo de presión resultantes; 2) la infección y la formación de absceso por arriba del cálculo parcial o completamente obstructor, lo cual puede destruir con rapidez el riñón afectado; 3) la lesión renal subsiguiente a los cálculos renales de repetición; y 4) la hipertensión debida al incremento en la producción de renina a causa del riñón obstruido.



## AUTOEVALUACIÓN

19. ¿En qué consiste la presentación de los cálculos renales?
20. ¿A qué se debe la formación de los cálculos renales?
21. ¿Cuáles son las categorías frecuentes de los cálculos renales (de acuerdo a la composición)?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase el Capítulo 25 para las respuestas)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 55

Una mujer saludable de 26 años de edad sufrió una lesión por aplastamiento importante en la extremidad superior derecha mientras estaba en su trabajo en un sitio en construcción local. Se le trasladó al departamento de urgencias y luego se sometió a la aplicación de clavos y cirugía reconstructiva, además recibió antibióticos de amplio espectro en el periodo perioperatorio.

rio. La presión arterial permaneció normal durante toda la evolución hospitalaria. El segundo día de estancia en el hospital, un consultor médico notó un aumento muy importante en el nivel de creatinina, de 0.8 a 1.9 mg/dL. El gasto urinario disminuyó a 20 mL/h. Se solicitó la cuantificación de creatinina cinasa sérica y el resultado fue de 3 400 unidades por litro.

### Preguntas

- ¿Cuáles son las principales causas de la insuficiencia renal aguda de esta paciente? ¿Cómo debe clasificarse la insuficiencia renal en este caso (prerenal, renal o posrenal)?
- ¿Cuál sería la osmolaridad urinaria esperada? ¿Y la excreción fraccional de sodio esperada?
- ¿Cómo debe tratarse?

### CASO 56

Una mujer obesa de 58 años de edad con hipertensión, diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica ingresa al hospital después de una fractura en el cuello femoral derecho sufrida durante una caída. Desde hace poco se queja de fatiga y se le iniciaron inyecciones subcutáneas de eritropoyetina alfa. Sus otros medicamentos incluyen un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, un  $\beta$  bloqueador, un diurético, complemento de calcio e insulina. En la revisión por sistemas, refiere hormigueo ligero en las extremidades inferiores. En la exploración física, su presión arterial es de 148/60 mm Hg. Se encuentra orientada y puede responder las preguntas en forma adecuada. No hay evidencia de distensión venosa yugular ni frote pericárdico. Los campos pulmonares se escuchan claros y la extremidad inferior derecha está con tracción de Buck como preparación para la intervención quirúrgica. No hay asterixis.

### Preguntas

- Describir la patogénesis de la enfermedad ósea en la insuficiencia renal crónica. ¿Cómo podría explicar esto su mayor probabilidad de sufrir una fractura después de la caída?
- ¿Por qué se indicó la eritropoyetina alfa?
- ¿Cuál es la importancia de un frote pericárdico en este caso de insuficiencia renal crónica?

### CASO 57

Un varón de 40 años de edad con linfoma de Hodgkin ingresa al hospital por anasarca. No tiene anteceden-

tes conocidos de enfermedad renal, hepática ni cardíaca. Su nivel de creatinina sérica es un poco alto, en 1.4 mg/dL. La concentración sérica de albúmina es de 2.8 g/dL. Las pruebas de función hepática tienen resultados normales. El análisis de orina demuestra que no hay cilindros de eritrocitos ni leucocitos, pero se observa 3+ de proteínas y la recolección de orina de 24 h muestra una excreción de proteína de 4 g en 24 h. Se diagnostica síndrome nefrótico; la biopsia renal sugiere enfermedad de cambios mínimos. Se inician esteroides y diuréticos con mejoría gradual del edema. La evolución en el hospital se complica por trombosis venosa profunda en la pantorrilla y muslo izquierdos que requiere anticoagulantes.

### Preguntas

- Este paciente sufre edema generalizado (anasarca). ¿Por qué mecanismo se desarrolla el edema?
- ¿Cuáles son los rasgos morfológicos característicos de la enfermedad de cambios mínimos? ¿En qué difiere ésta de otras formas de glomerulonefritis?
- ¿Cómo predispone el síndrome nefrótico al paciente a la enfermedad tromboembólica?

### CASO 58

Un varón caucásico de 48 años de edad se presenta al departamento de urgencias con dolor en el flanco derecho que no remite. Niega la presencia de disuria o fiebre. Refiere náuseas significativa sin vómito. Nunca ha experimentado nada como esto antes. En la exploración se encuentra afebril y la presión arterial es de 160/80 mm Hg con pulso de 110/min. Se retuerce sin poder encontrar una posición cómoda. Se detecta sensibilidad ligera en el flanco derecho durante la palpación y la exploración abdominal no muestra datos anormales. Los datos llamativos del examen general de orina incluyen 1+ para sangre y el examen microscópico revela de 10 a 20 eritrocitos por campo de gran aumento. Se sospecha nefrolitiasis; se inicia la hidratación intravenosa y analgésicos, con alivio temporal.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa más probable de la enfermedad litiasica renal en este paciente?
- Describir las instrucciones al paciente para el egreso, reflexione sobre la patogénesis de la enfermedad litiasica.
- ¿Por qué es doloroso este padecimiento?

## REFERENCIAS

### Generales

- Goodman WG *et al.*: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:572.
- Klahr S, Morrissey J: Obstructive nephropathy and renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F861.
- Lamb EJ *et al.*: Kidney function in older people: Pathology, assessment and management. *Clin Chim Acta* 2003;334:25.
- Melk A: Senescence of renal cells: Molecular basis and clinical applications. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2474.
- Tremblay R: Approach to managing elevated creatinine. *Can Fam Physician* 2004;50:735.

### Insuficiencia renal aguda

- Andreucci M *et al.*: Edema and acute renal failure. *Semin Nephrol* 2001;21:251.
- Carvounis CP *et al.*: Significance of fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;62:2223.
- De Vriese AS, Bourgeois M: Pharmacologic treatment of acute renal failure in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:474.
- Merten GL *et al.*: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328.
- Molitoris BA, Sutton TA: Endothelial injury and dysfunction: Role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:496.
- Ronco C *et al.*: Effects of different doses of continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomized trial. *Lancet* 2000;356:26.
- Schiff H *et al.*: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305.

- Schrier RW, Wang W: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159.

### Insuficiencia renal crónica

- Block GA *et al.*: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516.
- Eknayan G *et al.*: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;347:2010.
- Go AS *et al.*: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296.
- Szczech LA: The impact of calcimimetic agents on the use of different classes of phosphate binders: Results of recent clinical trials. *Kidney Int Suppl* 2004;90:S46.

### Glomerulonefritis

- Bartosik LP *et al.*: Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38:728.
- Contreras G *et al.*: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971.
- Remuzzi G *et al.*: Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002;360:923.

### Cálculos renales

- Borghi L *et al.*: Comparison of two diets for prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002;346:77.
- Lerolle N *et al.*: Risk factors for nephrolithiasis in patients with familial idiopathic hypercalciuria. *Am J Med* 2002;113:99.

# Trastornos de las paratiroides y del metabolismo del calcio

Dolores M. Shoback, MD y Deborah E. Sellmeyer, MD

Este capítulo presenta un repaso general de las principales hormonas involucradas en la regulación del calcio, del fósforo (fósforo) y del metabolismo mineral óseo. Estas incluyen la hormona paratiroidea, la vitamina D, principalmente al metabolito 1,25-(OH)<sub>2</sub> de la vitamina D (1,25-dihidroxicotocalciferol), la calcitonina y el factor de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF) 23. El ciclo del remodelamiento óseo se describe como base para la comprensión del equilibrio mineral normal y de la patogénesis de los trastornos minerales y las enfermedades óseas metabólicas. Los síntomas y los signos producidos por exceso o insuficiencia de las hormonas calciotrópicas se presentan junto con las historias naturales del hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna), la hipercalcemia de la neoplasia, algunas variantes del hipoparatiroidismo y el carcinoma medular de la tiroides. Se repasan dos de las causas más frecuentes de osteopenia, la osteoporosis y la osteomalacia, junto con las teorías actuales sobre la patogénesis.

## REGULACIÓN NORMAL DEL METABOLISMO DEL CALCIO

### GLÁNDULAS PARATIROIDES

#### Anatomía

Cada una de las glándulas paratiroides normales pesa aproximadamente 30 a 40 mg y tienen un color de grisáceo a amarillo gris. Todas las personas tienen normalmente cuatro glándulas, de manera que el promedio del tejido paratiroideo total en el adulto es de aproximadamente 120 a 160 mg.

El par superior de glándulas paratiroides se origina en la cuarta bolsa braquial en el embrión. Estas glándu-

las se localizan cerca del punto de intersección de la arteria tiroidea media y el nervio laríngeo inferior. Las glándulas paratiroides superiores pueden estar adheridas a la parte posterior de la cápsula tiroidea o, rara vez, embebidas en la propia glándula tiroidea. Las localizaciones adicionales incluyen el surco traqueoesofágico y el espacio retroesofágico. El suministro sanguíneo de las glándulas paratiroides superiores por lo general proviene de la arteria tiroidea inferior o, en algunos casos, de la arteria tiroidea superior.

Las glándulas paratiroides inferiores se desarrollan a partir de la tercera bolsa braquial, así como el timo. Estas glándulas por lo general están en el, o cerca del, polo inferior de la tiroides laterales a la tráquea. Las glándulas inferiores reciben el suministro sanguíneo de las arterias tiroideas inferiores. La localización de las glándulas paratiroides inferiores es más variable. Cuando existen glándulas ectópicas típicas, éstas se encuentran asociadas con restos de timo. Un sitio frecuente para las glándulas ectópicas corresponde al mediastino anterior. Las localizaciones ectópicas menos frecuentes corresponden a la vaina carotídea, el pericardio y la submucosa faríngea. Aproximadamente 10% de la población tiene glándulas paratiroides adicionales (supernumerarias).

#### Histología

La glándula paratiroides está compuesta de tres tipos diferentes de células: las células principales, las células claras y las células oxífilas. Se estima que las células principales son pequeñas en el diámetro (4 a 8 μm) con núcleos centrales y tienen como función la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH). En estado activo tienen un retículo endoplásmico notable y regiones Golgi densas, sitios en los cuales la PTH se sintetiza y empaqueta para la secreción. Es probable que las células claras sean células principales con mayor contenido de glucógeno. Las células oxífilas aparecen en las glándulas paratiroides después de la pubertad. Tienen un tamaño mayor que las células principales (6 a 10 μm) y la cantidad se incre-

menta con la edad. No se ha esclarecido si estas células secretan PTH, ni si provienen de las células principales.

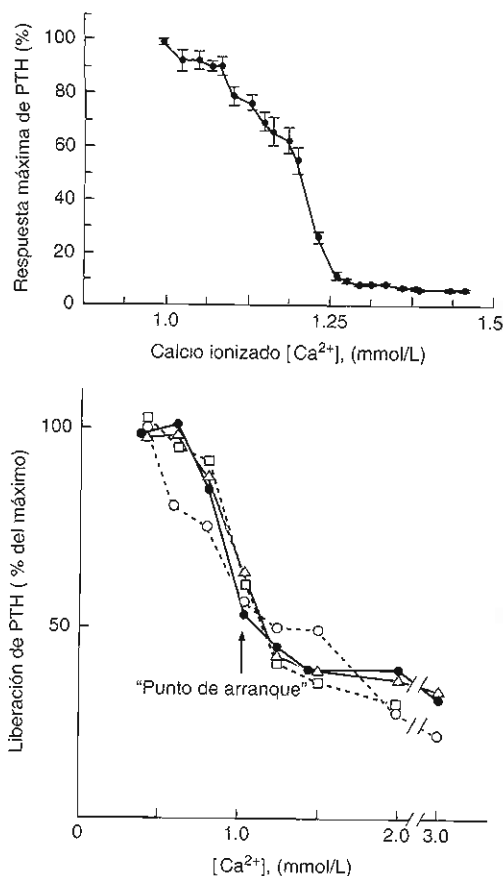
La glándula paratiroides adulta normal contiene grasa. La contribución relativa de la grasa al tamaño glandular se incrementa con la edad y en el anciano puede llegar a entre 60 y 70% del volumen glandular. Cuando la glándula paratiroides desarrolla hiperplasia o cambios adenomatosos, el componente graso de la glándula disminuye de manera drástica.

## Fisiología

Alrededor de 99% del calcio corporal total se encuentra en el esqueleto y los dientes; el resto en los líquidos extracelulares. En estos líquidos el calcio se presenta en tres variantes: ionizado, unido a proteína y en complejos. Aproximadamente 47% del calcio sanguíneo total está unido a proteína, predominantemente a la albúmina, pero también a las globulinas. Una proporción similar está ionizada. El resto forma complejos con iones orgánicos como el citrato, el fosfato y el bicarbonato. La fracción ionizada del calcio sérico controla funciones celulares vitales como la contracción muscular, la transmisión neuromuscular y la coagulación de la sangre. La unión del calcio a la albúmina depende del pH; se incrementa con la alcalosis y disminuye con la acidosis. Por tanto, si el calcio ionizado es escaso, la acidosis tiende a proteger la persona para que no demuestre síntomas y signos de hipocalcemia. A la inversa, la alcalosis predispone a la hipocalcemia sintomática.

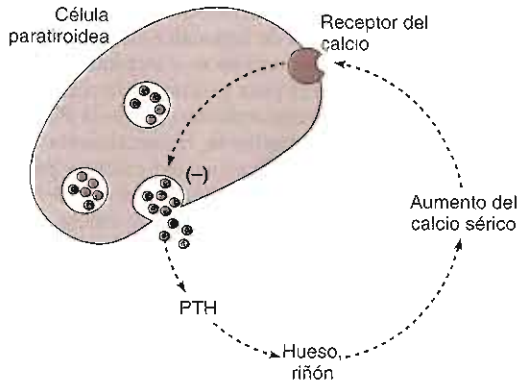
Las concentraciones circulantes de la PTH pueden cambiar en segundos después de una modificación en el calcio sérico. Las velocidades secretoras de la PTH se correlacionan con el calcio ionizado sérico de manera que forman una curva sigmoide invertida (figura 17-1). Las concentraciones escasas de calcio ionizado estimulan al máximo la secreción, en tanto que los incrementos en el calcio suprimen la producción y la liberación de la PTH. La secreción de ésta es muy sensible a cambios muy pequeños en la concentración del calcio, lo cual tiene efectos importantes sobre las velocidades de síntesis y liberación de la hormona.

El receptor para el calcio de la membrana plasmática expresado por las células paratiroides detecta los cambios en la concentración extracelular de calcio. Este receptor se activa por los incrementos en la concentración de calcio y se une a las vías intracelulares que al final conducen a la inhibición de la secreción hormonal (figura 17-2) y la proliferación de células paratiroides. Los receptores del calcio se expresan, además de en la glándula paratiroides, en el riñón, las células C de la tiroides, el encéfalo y otros tejidos. La hipocalcemia crónica también es un estímulo para la proliferación de las células paratiroides, lo cual finalmente causa la hiperplasia glandular. La PTH se produce en las glándulas paratiroides como una molécula precursora con 115 aminoácidos (preproPTH), la cual se corta sucesivamente dentro de la célula para formar el péptido maduro con 84 aminoácidos de la PTH(1-84) (figura 17-3). Esta variante de la hormona se empaqueta en gránulos secretorios y se libera a

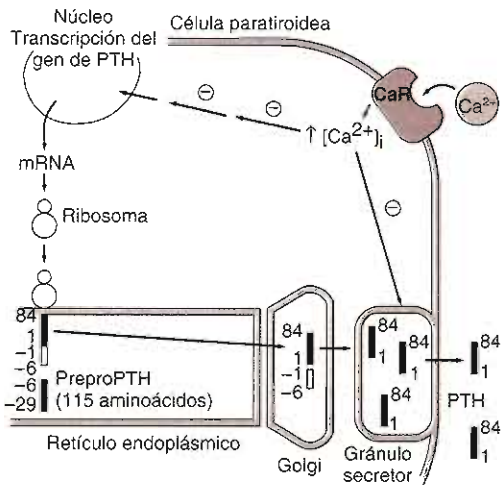


**Figura 17-1.** Interrelación sigmoide inversa entre la liberación de PTH y concentración extracelular de calcio en estudios humanos (parte superior) e *in vitro* en células paratiroides humanas (parte inferior). Los estudios mostrados en la parte superior se realizaron mediante infusiones de calcio y del quelante del calcio EDTA en personas normales. La PTH sérica intacta se midió con un análisis inmunoradiométrico de dos sitios. En la parte inferior, la PTH se midió en el medio circundante de las células paratiroides *in vitro* mediante un análisis para la PTH intacta. El punto medio entre los índices máximo y mínimo de secreción se define como el punto de arranque para la secreción. (Reproducida con autorización de Brown E: Extracellular Ca<sup>2+</sup> sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca<sup>2+</sup> and other ions as extracellular [first] messengers. *Physiol Rev* 1991;71:371.)

la circulación. La PTH(1-84) es la variante biológicamente activa de la PTH en las células blanco e *in vivo* tiene una vida media muy corta de aproximadamente 10 min. La PTH(1-84) se metaboliza en el hígado y en otros tejidos a variantes de la región media y de la terminal carboxilo, las cuales probablemente carecen de actividad biológica. Estos fragmentos circulantes se acumulan en concentraciones muy grandes en los pacientes con insuficiencia renal, ya que el riñón es un órgano importante del cuerpo para la depuración de la PTH. Muchos estudios "intactos" de PTH usaron la medida clínica PTH (1-84) por medio de métodos inmunoradiométricos o inmun-



**Figura 17-2.** Secuencia de eventos mediante los cuales la concentración del ion calcio es percibida mediante el receptor de calcio de la célula paratiroidea. La activación de este receptor se enlaza por medio de vías de transducción de señal intracelular a la inhibición de la secreción de PTH y proliferación de células paratiroides. (Reproducida con autorización de Taylor R: *A new receptor for calcium ions*. J NIH Res 1994;6:25.)

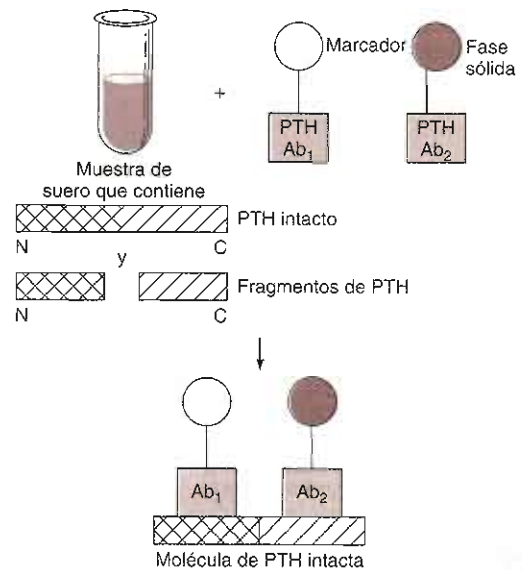


**Figura 17-3.** Eventos biosintéticos en la producción de la PTH dentro de la célula paratiroides. El gen de la prepro-PTH se transcribe al mRNA, el cual se traduce en los ribosomas a preproPTH (aminoácidos -29 a +84). La secuencia previa se retira dentro del retículo endoplásmico y se genera proPTH (-6 a +84). En el aparato de Golgi se retira un fragmento adicional de seis aminoácidos. La PTH madura (1-84) liberada por el Golgi se empaqueta en las glándulas secretoras y se libera en la circulación en presencia de hipocalcemia. Se propone que el receptor del calcio (CaR) registra los cambios en el calcio extracelular que afectan la liberación de PTH y la transcripción del gen preproPTH. Las concentraciones elevadas de calcio extracelular también estimulan la degradación intracelular de PTH. (Modificada y reproducida con autorización de Habener JF *et al.*: *Biosynthesis of parathyroid hormone*. Recent Prog Horm Res 1977;33:249.)

quimioluminométricos que emplean dos anticuerpos: uno dirigido contra un epitopo amino terminal que se marca y el otro dirigido contra un epitopo carboxilo terminal de la PTH(1-84) que se inmoviliza (figura 17-4). Ahora se aprecia que las pruebas tradicionales para PTH "intacta" detectan fragmentos trunco de la hormona con grupo amino terminal, como PTH(7-84), que se acumulan sobre todo en el suero de pacientes urémicos. Se estima que de 30 a 50% de la PTH "intacta" circulante en el suero de los urémicos en realidad representa estos fragmentos amino terminal. Esto condujo al desarrollo de pruebas para "PTH completa" que detectan sólo PTH (1-84) debido a que el anticuerpo para el amino Terminal reconoce sólo los primeros seis aminoácidos de la PTH (1-84). Estas pruebas son un reflejo más exacto de la PTH con actividad biológica producida y secretada en estos pacientes (figura 17-4).

**Mecanismo de acción de la hormona paratiroidea**

Existen dos tipos de receptores para PTH. El receptor tipo 1 reconoce a la PTH y al péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), también se le llama receptor PTH-1. El receptor tipo 2 es específico para la PTH. La PTH y el PTHrP (descritos más adelante) se unen con el receptor tipo 1 mediante los residuos en sus dominios amino terminal. Esta parte de la molécula tam-



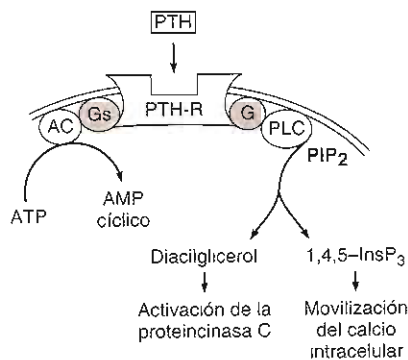
**Figura 17-4.** Esquema del principio del análisis de dos sitios para la PTH, en este caso PTH(1-84), total, biointacta. La marca puede consistir en una sonda luminiscente o en  $I^{125}$  en el análisis inmunoluminométrico o inmunoradiométrico, respectivamente. Se utilizan dos anticuerpos ( $Ab_1$  y  $Ab_2$ ) específicos de dos regiones distantes. El epitopo para  $Ab_1$  está en el extremo terminal N asegurando que sólo las especies de hormona que contengan inmunodominantes terminal/región media N y C se cuenten en el estudio.

bién tiene la responsabilidad de activar la adenilato ciclasa y producir el segundo mensajero cAMP (figura 17-5). El receptor tipo 1 también se acopla a la estimulación de la actividad de la fosfolipasa C, con lo cual dan lugar a las generaciones de trifosfato de inositol y de diacilglicerol (figura 17-5). La activación de estas vías para la transducción de la señal induce la movilización del calcio intracelular y la activación de la proteína cinasa C en las células respondientes a la PTH y al PTHrP. El receptor tipo 2 se expresa en los tejidos blanco no clásicos de la PTH (p. ej., encéfalo, páncreas, testículos y placenta). No se considera que este receptor participe en el balance mineral y es su ligando natural además es probable que sea un péptido hipotalámico llamado péptido tubuloinfundibular.

### Efectos de la hormona paratiroidea

Las concentraciones séricas del calcio ionizado y del fosfato reflejan la transferencia neta de ambos iones a partir del hueso, las vías gastrointestinales, y el filtrado glomerular. La PTH y el  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  tienen participaciones cruciales en la regulación de los equilibrios del calcio y del fosfato (figura 17-6). Con la disminución del calcio sérico se libera rápidamente PTH y ésta actúa para promover la resorción del calcio en el túbulo distal y en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. La PTH también estimula la liberación del calcio a partir de la reserva de intercambio rápido en el calcio óseo. Estas acciones sirven para restaurar a la normalidad las concentraciones séricas del calcio.

La acción renal de la PTH tiene lugar con rapidez y acontece minutos después del incremento de la hormona. Sin embargo, el efecto en conjunto de la PTH sobre



**Figura 17-5.** Vías de traducción de señal activadas por la unión de PTH al receptor PTH-1 (PTH-R) en una célula blanco. La PTH interactúa con su receptor. Esto incrementa la unión de GTP a la proteína G estimuladora de la adenilato ciclasa  $G_s$ , la cual activa la enzima. Se forma cAMP (AMP cíclico). La PTH también incrementa la activación dependiente de proteína de la fosfolipasa C (PLC), la cual cataliza el desdoblamiento del fosfolípido de la membrana 4,5-bisfosfato fosfatidilinositol ( $\text{PIP}_2$ ). Esto produce los segundos mensajeros trifosfato de inositol ( $1,4,5\text{-insP}_3$ ) y diacilglicerol. El  $1,4,5\text{-insP}_3$  moviliza el calcio intracelular, y el diacilglicerol activa la proteína cinasa C.

el riñón depende de varios factores. La excreción del calcio es escasa en presencia de hipocalcemia y aumento de la PTH. Esto refleja la expresión completa del efecto renal primario de la PTH para promover la resorción del calcio. Con las grandes concentraciones de la PTH en el hiperparatiroidismo primario, la hipercalcemia resulta del incremento en la movilización del calcio a partir de hueso y la inducción de la absorción intestinal del calcio. Estos eventos incrementan la entrega de calcio al filtrado glomerular. La mayor excreción del calcio en la orina se debe a la mayor cantidad de calcio en el filtrado, a pesar de las grandes concentraciones de la PTH. Si en un paciente con hiperparatiroidismo primario la carga de calcio filtrado es normal o baja, debido a una ingestión dietética escasa de calcio o a desmineralización ósea, la excreción urinaria de este ion puede ser normal o incluso menor. Por tanto, entre los pacientes con hiperparatiroidismo puede haber considerable variabilidad en la excreción de calcio.

Con una función renal normal, el aumento crónico de la PTH sérica incrementa la producción renal de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ . Esta hormona esteroide estimula la absorción del calcio y del fosfato a través del intestino delgado (figura 17-6). Este efecto necesita al menos 24 h para su desarrollo pleno y comenzar la restauración a la normalidad de las concentraciones del calcio. En seguida, el logro de la eucalcemia tiende a reajustar negativamente la tasa secretora de la PTH. Cualquier incremento en el  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  sirve para inhibir adicionalmente la síntesis de la PTH.

El efecto principal de la PTH sobre el manejo del fosfato es promover la excreción de éste mediante la inhibición del transporte del fosfato dependiente del sodio en los túbulos proximal y distal. Se estima que las concentraciones séricas del fosfato afectan directamente las tasas secretoras de la PTH. Sin embargo, este mecanismo es desconocido. La hipofosfatemia promueve la conversión renal del  $25\text{-(OH)}_2\text{D}$  en  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ , y éste promueve la retención del fosfato mediante sus efectos intestinales y renales. La hiperfosfatemia inhibe la producción del  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  (véase adelante), disminuye el calcio sérico al formar complejos con éste y, de esta manera, estimula indirectamente la producción de la PTH.

La PTH también incrementa la excreción urinaria del bicarbonato mediante su acción sobre el túbulo proximal. Esto puede producir acidosis tubular renal proximal. Estas respuestas fisiológicas a la PTH son la base de la hipofosfatemia y de la acidosis hiperclorémica observadas con frecuencia en pacientes con hiperparatiroidismo. La deshidratación también se presenta con frecuencia en la hipercalcemia entre moderada e intensa de cualquier origen. Esto se debe al efecto de la hipercalcemia sobre la acción de la vasopresina en la porción ascendente gruesa del asa de Henle en la médula renal. Las concentraciones grandes de calcio, presuntamente mediante la interacción con el receptor renal del calcio, disminuyen la capacidad de la vasopresina endógena para estimular la resorción del agua. De esta manera la hipercalcemia induce una variante de diabetes insípida nefrótica resistente a la vasopresina.



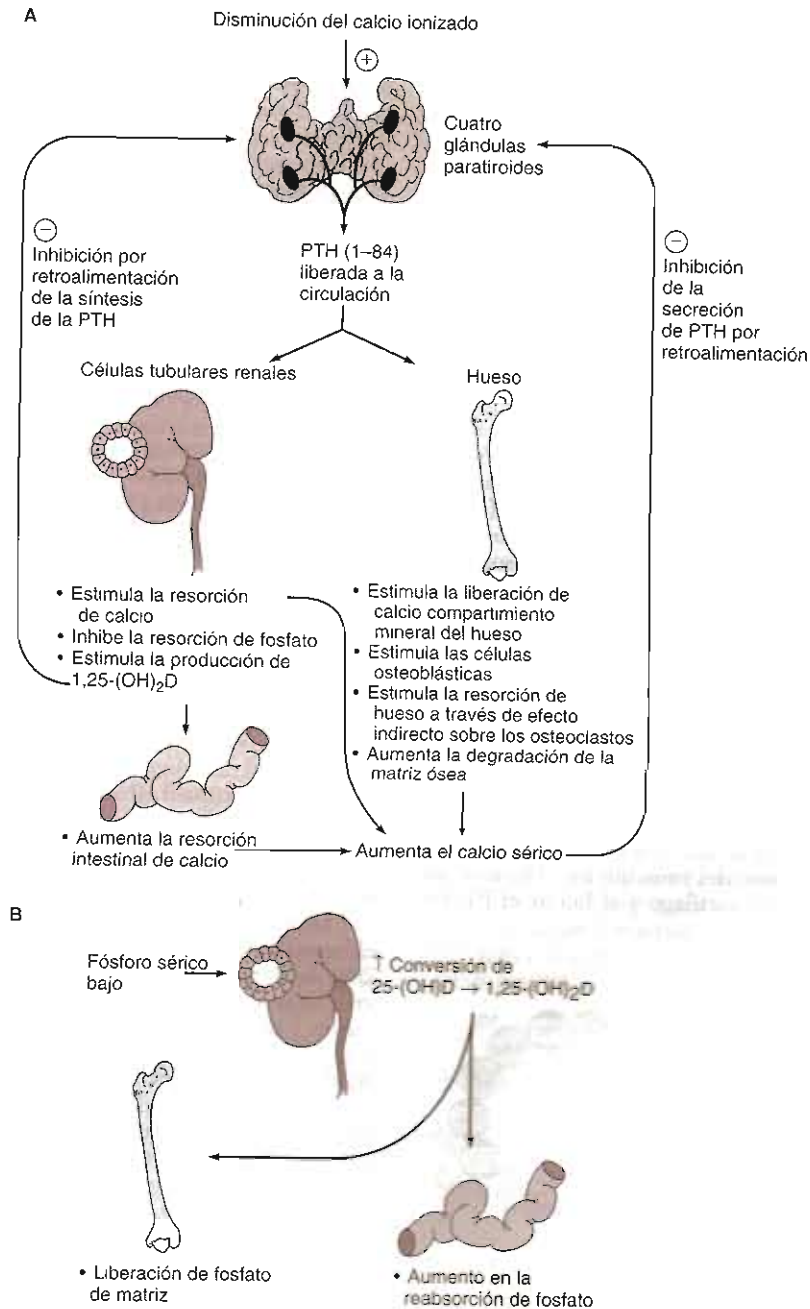


Figura 17-6. Acciones principales de la PTH y de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D en la conservación de la homeostasia del calcio y del fosfato. (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

La PTH, junto con el 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, incrementa la resorción ósea para restaurar la normocalcemia (véase adelante). La PTH actúa sobre el hueso en dos etapas. La primera consiste en movilizar rápidamente el calcio y el fosfato desde un compartimiento en contacto directo

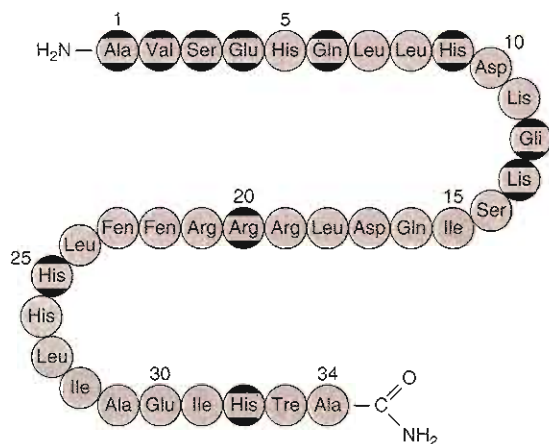
con los líquidos extracelulares. La segunda etapa en la movilización del calcio es causada por la disolución de la matriz ósea y de las modificaciones en el proceso de remodelamiento óseo. La respuesta esquelética inicial a la PTH acontece en el transcurso de 2 a 3 h. Los efectos

tardíos necesitan varias horas para desarrollarse. Durante su acción inicial sobre el hueso, la PTH induce la actividad osteoclástica y, por tanto, la resorción ósea. En seguida, la PTH estimula la formación del hueso como consecuencia del acoplamiento en los procesos de resorción y formación. En los hiperparatiroidismos primario y secundario con tasas excesivas de producción de la PTH, con el tiempo puede acontecer la pérdida ósea neta, quizá como consecuencia de que, si bien se estima el acoplamiento entre los procesos de formación y los de resorción, tal acoplamiento puede no tener lugar con una eficiencia de 100%.

### PÉPTIDO RELACIONADO CON LA HORMONA PARATIROIDEA

El péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) es un péptido de 141 aminoácidos homólogo con la PTH y la región amino terminal de ésta (figura 17-7), y reconocido por el receptor tipo 1 de la PTH. Como consecuencia, el PTHrP tiene efectos sobre el hueso y el riñón similares a los correspondientes a la PTH: incrementa la resorción ósea, incrementa la excreción del fosfato y disminuye la excreción renal del calcio. El PTHrP pueden secretarlo las células tumorales y se le identificó originalmente como la causa de la hipercalcemia relacionada con el cáncer; un síndrome que imita el hiperparatiroidismo primario (véase después).

A diferencia de la PTH, la cual es el producto exclusivo de las células paratiroides, el PTHrP se produce en muchos tejidos y funciona sobre todo como un factor del crecimiento y la diferenciación tisulares a nivel local, así como regulador del tono del músculo liso. Durante los desarrollos normales del cartilago y el hueso, el PTHrP



**Figura 17-7.** Secuencia de aminoácidos del residuo de aminoácido 34 en la terminal N del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP). Los aminoácidos idénticos a los de la PTH se muestran con bordes negros. (Reproducida con autorización de Felig P *et al.* [editores]; *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

estimula la proliferación de los condrocitos e inhibe la mineralización del cartilago. Los embriones carentes de PTHrP no tienen viabilidad como consecuencia de múltiples anomalías del hueso y del cartilago. Al parecer el PTHrP también regula el desarrollo normal de la piel, los folículos pilosos, los dientes y las mamas. La lista de las funciones del PTHrP está en rápido crecimiento, y muy probablemente al final demuestre que regula funciones en muchos de los tejidos en los cuales se expresa.



### AUTOEVALUACIÓN

1. Describir la composición celular de la glándula paratiroides.
2. ¿En qué consisten las influencias de la albúmina y del pH sanguíneos sobre la distribución del calcio en las fracciones ionizada y enlazada a proteína?
3. ¿Qué avances han tenido lugar en los análisis de dos sitios para la PTH que afecta a pacientes urémicos?
4. ¿Cuáles son las acciones de la PTH y del  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  sobre el hueso, el riñón y el tracto gastrointestinal?
5. ¿En qué consiste el PTHrP? ¿En qué consisten las similitudes y diferencias entre la acción de éste y las correspondientes a la PTH?

### HUESO

El hueso tiene dos compartimientos. El exterior es el hueso cortical o compacto, mismo que conforma hasta 80% de la masa esquelética.

El otro compartimiento está formado por la corteza, el hueso trabecular o canceloso, el cual constituye hasta 20% de la masa esquelética. El hueso trabecular consiste en placas delgadas interconectadas, las trabéculas, las cuales están cubiertas con células óseas. Los espacios en este panal irregular están llenos con médula ósea, ya sea médula roja con hematopoyesis activa, o médula blanca, constituida sobre todo por grasa. El hueso trabecular se remodela más rápidamente que el cortical debido a su gran índice superficie-volumen y a la actividad celular abundante. Para comprender el proceso de remodelamiento tiene importancia conocer algo sobre las células óseas.

Los osteocitos son las células que viven en la profundidad de la matriz ósea, donde se comunican y reciben nutrientes por medio de un sistema de canales haversianos. La función de los osteocitos como mecanorreceptores, para detectar un esfuerzo en el hueso y señalar los cambios en la remodelación ósea. Debido a la baja proporción superficie-volumen, el hueso cortical se remodela lentamente.

El osteoclasto es una célula gigante multinucleada especializada en la resorción del hueso. Los osteoclastos son células diferenciadas terminalmente que se originan continuamente a partir de los precursores hematopoyéticos.

ticos en la línea celular de los monocitos, y que no se dividen. La formación de los osteoclastos necesita factores del crecimiento hematopoyético como el factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF) y también necesita una señal proveniente de las células del estroma medular. Hay una molécula en la superficie celular de las células estromales de la médula que es necesaria para la diferenciación y activación de los osteoclastos, se conoce como RANK-L, o ligando para el activador del receptor del factor nuclear kappa B. La molécula RANK-L se une con su receptor RANK en los precursores de los osteoclastos e inicia señales para el interior de la célula. Varias células, incluidas las de la médula, producen un receptor señuelo soluble secretado, la osteoprotegrina (OPG), que se une a RANK-L, con lo que impide su interacción con RANK y detiene la diferenciación y activación osteoclasticas (figura 17-8). Conforme los osteoclastos maduran, adquieren la capacidad para producir enzimas específicas de los osteoclastos y al final se fusionan para producir la célula madura multinucleada. El proceso de maduración se acelera con las hormonas que inducen la resorción del hueso, como la PTH y la vitamina D, tal vez a través de sus efectos en el sistema RANK-L/OPG.

Para resorber el hueso, el osteoclasto móvil se posa sobre una superficie ósea y sella una superficie mediante la formación de un anillo adhesivo en el cual las integrinas celulares se unen fuertemente con las proteínas de la matriz ósea (figura 17-9). Una vez aislada la superficie del hueso, el osteoclasto desarrolla sobre dicha superficie una estructura muy invaginada de la membrana plasmática denominada el borde fenestrado. El borde ondulado es un organelo distinto, pero actúa básicamente como un lisosoma gigante para disolver el mineral óseo mediante la secreción de ácido en la superficie ósea aislada, y al mismo tiempo desdoblar la matriz ósea mediante la secreción de collagenasa y proteasas catépticas. Los péptidos del colágeno resultantes tienen enlaces cruzados de piridinolina, los cuales pueden analizarse en la

orina como una medida de las tasas de resorción ósea. La resorción ósea se puede controlar en dos vías: mediante la regulación de los osteoclastos para cambiar la cantidad de éstos, y mediante la regulación de la actividad del osteoclasto maduro. El osteoclasto maduro posee receptores para la calcitonina, pero no posee receptores para la PTH y el 1,25-(OH)<sub>2</sub>D.

El osteoblasto, o célula formadora de hueso, se origina en un precursor mesenquimatoso en el estroma de la médula ósea. Cuando el osteoblasto está activo en la formación de hueso, es una célula de bombeo, alta y con un abundante aparato de Golgi. Los osteoblastos se encuentran lado a lado en las superficies con formación activa de hueso y forman las capas de la matriz ósea mediante la secreción de proteínas y proteoglicanos. La proteína más importante de la matriz ósea corresponde al colágeno tipo I, el cual constituye hasta 90% de la matriz ósea y se deposita en capas regulares que sirven como el andamio principal para la deposición de los minerales. Existen muchos otros constituyentes de la matriz ósea, entre los cuales se incluye una proteína denominada osteocalcina exclusiva de los huesos y de los dientes y cuya concentración sérica es una medición clínica de la velocidad de la formación ósea.

Una vez que el osteoblasto forma la matriz ósea, a continuación la mineraliza mediante el depósito de cristales de hidroxiapatita en un acomodo ordenado sobre las capas de colágena, para producir el hueso laminar. El proceso de mineralización está poco comprendido, pero requiere suministros adecuados de calcio y fosfato extracelulares, así como la enzima fosfatasa alcalina, secretada en grandes cantidades por los osteoblastos activos.

El remodelamiento óseo tiene lugar en un ciclo ordenado en el cual primero se resorbe el hueso viejo y enseguida se deposita hueso nuevo. El hueso cortical se remodela desde el interior mediante el cono de perforación activa (figura 17-10), grupos de osteoclastos que cortan túneles a través del hueso compacto. Los osteo-

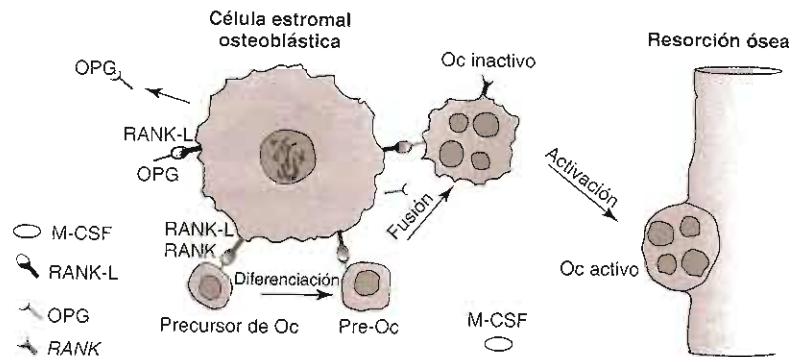
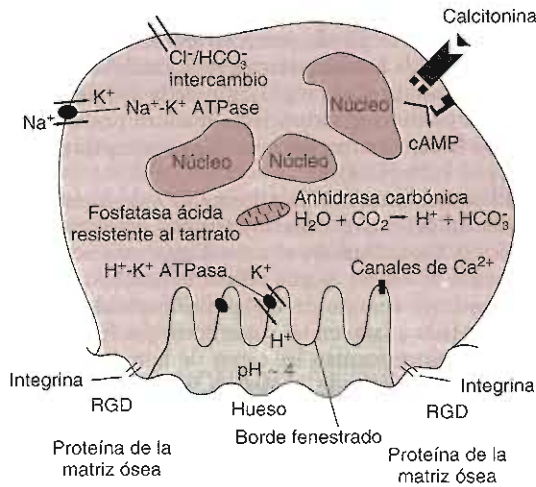


Figura 17-8. Interacciones entre células y moléculas esenciales para la diferenciación y activación de los osteoclastos. Una molécula conocida como RANK-L que se encuentra en la superficie de las células estromales de la médula puede interactuar con las células precursoras de osteoclastos en la médula ósea (proveniente del linaje de las células monocíticas) mediante sus moléculas superficiales llamadas RANK. Esta interacción, en presencia de suficiente M-CSF promueve la diferenciación y fusión de estas células que al final se transforman en osteoclastos maduros y además permite que los osteoclastos inactivos reabsorban hueso. Estas vías se interfieren con la elaboración de una molécula secretada que funciona como señuelo del receptor para RANK-L llamada OPG. Ésta bloquea la activación y diferenciación de los osteoclastos. (Oc, osteoclasto). (Modificada y reproducida con autorización de Goltzman D: Osteolysis and cancer. J Clin Invest 2001;107:1219.)

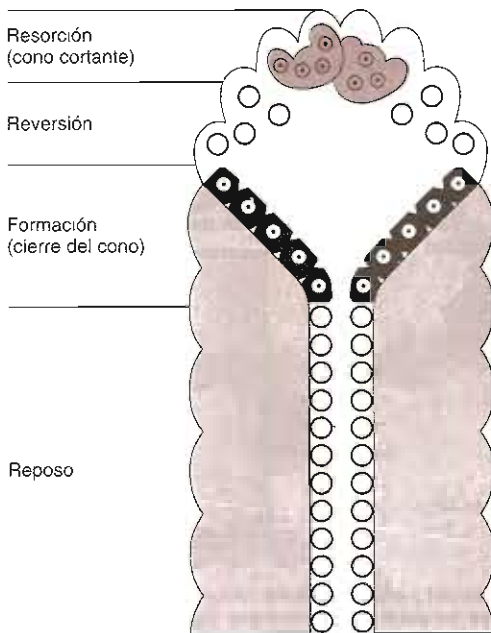


**Figura 17-9.** Esquema de un osteoclasto activo. Se muestran los receptores de calcitonina, el borde fenestrado, y las enzimas y canales involucrados en la secreción del ácido sobre la superficie ósea. Las integrinas son receptores expandidos transmembrana en el osteoclasto que se enlazan a determinantes (RGD) en las proteínas de la matriz ósea, como las fibronectinas. Las integrinas son responsables de la adhesión estrecha del osteoclasto a la superficie ósea. (Reproducida con autorización de Felig P *et al.* [editores]; *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

blastos siguen el rastro de los osteoclastos y recubren los túneles, para lo cual depositan un cilindro de hueso nuevo en las paredes, de manera que los túneles se estrechan progresivamente hasta que sólo quedan los delgados conductos de Havers; mediante éstos se alimentan las células que se dejaron atrás como osteocitos residentes.

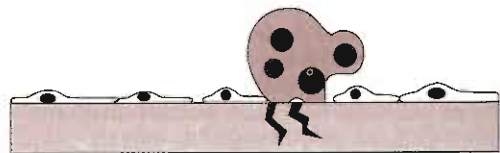
En el hueso trabecular el remodelamiento tiene lugar en la superficie (figura 17-11). Primero los osteoclastos excavan un hoyo y en seguida éste se llena con hueso nuevo mediante los osteoblastos. En un adulto normal, este ciclo toma ~ 200 días. En cada sitio bajo remodelamiento, por lo general están bien acopladas la resorción ósea y la formación de hueso nuevo, de manera que en un estado de equilibrio óseo neto de 0, la cantidad de hueso nuevo formado equivale precisamente a la cantidad de hueso resorbido. Sin embargo, este grado de balance es breve. Desde los ~20 a los 30 años, la masa ósea se consolida después de las ganancias en el crecimiento y de los depósitos minerales que se lograron durante la adolescencia. Después de los 30 años de edad empieza la pérdida lenta de hueso.

No se conoce por completo la manera en que se comunican los osteoclastos y los osteoblastos para lograr el acoplamiento que asegura el equilibrio óseo perfecto (o casi perfecto). Al parecer, las señales importantes son locales, no de carácter sistémico. Aunque no se han identificado con seguridad, un muy buen candidato es RANK-L (descrito antes). El RANK-L es una molécula que se encuentra en las superficies de las células estromales que une a los precursores de los osteoclastos y respalda su

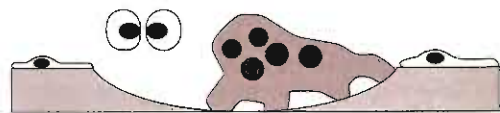


**Figura 17-10.** Cono de corte de remodelación del hueso cortical. (Reproducida con autorización de Felig P *et al.* [editores]; *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

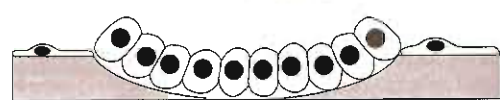
1. Reclutamiento y activación del osteoclasto



2. Reclutamiento del osteoblasto y resorción



3. Formación de hueso osteoblástico



4. Terminación del ciclo de remodelado



**Figura 17-11.** Etapas secuenciales en el remodelamiento del hueso trabecular. (Reproducida con autorización de Felig P *et al.* [editores]; *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

desarrollo y diferenciación. También se une a RANK con los receptores en los osteoclastos maduros y puede mediar la coordinación de formación y resorción de hueso. El proceso de remodelación ósea no requiere en absoluto de hormonas sistémicas, excepto para asegurar suministros adecuados de calcio y fosfato. Por ejemplo, el hueso es bastante normal en los pacientes con hipoparatiroidismo. Sin embargo, las hormonas sistémicas utilizan la reserva ósea como fuente de minerales para la regulación de la homeostasia del calcio extracelular. Los osteoblastos tienen receptores para la PTH y la vitamina D  $1,25\text{-(OH)}_2$ , pero no así los osteoclastos. Los osteoclastos aislados no responden a la PTH o a la vitamina D, excepto en presencia de osteoblastos. Este mecanismo de acoplamiento da certeza para que cuando la resorción ósea se active mediante la PTH, por ejemplo, para proporcionar calcio con objeto de corregir la hipocalcemia, también se incrementará la formación ósea, lo cual tiende a reponer el hueso perdido.



### AUTOEVALUACIÓN

6. Describir los dos compartimentos del hueso.
7. ¿Cómo se controla la resorción ósea por parte de los osteoclastos?
8. ¿Cuál es la función de los osteoblastos en la formación ósea? ¿Cómo se acoplan las acciones de los osteoblastos y los osteoclastos?

## VITAMINA D

En realidad, la vitamina D es una prohormona producida y metabolizada hasta su forma activa en el cuerpo. Con la exposición a cantidades normales de luz solar, la piel sintetiza suficiente vitamina D para satisfacer sus necesidades. La principal fuente natural de vitamina D en la dieta es el hígado de los peces, que ingieren esteroides radiados con rayos ultravioleta (en el fitoplancton y zooplancton) y almacenan la vitamina D producida en su hígado.

### Fisiología

El 7-dehidrocolesterol almacenado en la epidermis se convierte en vitamina D (colecalfiferol) por la luz ultravioleta (longitudes de onda 280 a 310 nm) (figura 17-12). Este paso implica la rotura del anillo B de la estructura del colesterol para producir un secosteroide; las hormonas con un núcleo intacto de colesterol (p. ej., estrógeno) se llaman esteroides.

Si bien la síntesis cutánea de la vitamina D a menudo es adecuada para nuestras necesidades, las personas en los climas del norte pueden tener deficiencia limitrofe de vitamina D hacia el final de los meses de invierno y el enfermo puede no tener una exposición adecuada a

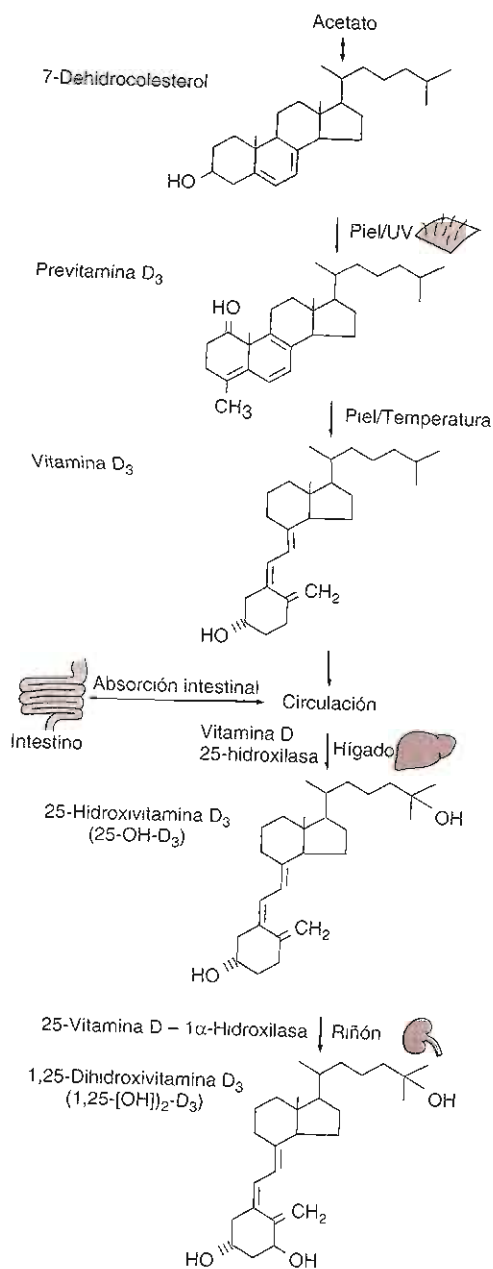


Figura 17-12. Formación y activación de la vitamina D. (Reproducida con autorización de Felig P *et al.* [editores]: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1995.)

la luz del sol. Por tanto, se recomienda una dieta que contenga 200 UI de vitamina D al día para individuos hasta de 50 años, 400 UI/día para aquellos entre 50 y 70 años, y 600 UI/día para los mayores de 70 años. En EUA la leche se complementa con 400 UI de vitamina D por litro. Los complementos dietéticos de vitamina D

se componen de vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol). Estas dos formas de la vitamina se activan en forma similar hasta sus metabolitos activos.

La vitamina D formada en la piel es una sustancia lipófila que se transporta al hígado a través de la albúmina unida a una proteína específica fijadora de vitamina D. En el hígado, la vitamina D se hidroxila para producir 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D) (figura 17-12). Al igual que la síntesis cutánea de vitamina D, este proceso no está regulado en forma estricta. La 25-(OH)D aún es lipofílica y se transporta mediante la proteína de unión con vitamina D a los tejidos blancos. La sangre contiene la mayor parte de 25-(OH)D del cuerpo. Por tanto, una prueba clínica efectiva para evaluar la deficiencia de la vitamina D corresponde a la medición de la concentración sérica de la 25-[OH]D.

La etapa final del procesamiento metabólico en la síntesis de la hormona activa tiene lugar principalmente en el riñón. La conversión de la 25-[OH]D en 1,25-(OH)<sub>2</sub>D mediante la 25-(OH)D<sub>1</sub> hidroxilasa en la corteza renal, es estrictamente controlada. La PTH incrementa la síntesis de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D y con esto la formación de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D queda muy relacionada con la PTH e integrada al control de la homeostasia del calcio. La hipofosfatemia y, probablemente, la hipocalcemia también estimulan la producción de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Por otro lado, la hipercalemia, hiperfosfatemia y disminución de la PTH disminuyen la producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Como un elemento adicional de control, ésta induce la enzima 24-hidroxilasa, que cataboliza a la 25-(OH)D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D, con lo que reduce sus valores. El control coordinado mediante la PTH, las concentraciones sanguíneas de minerales y el suministro de vitamina D son muy eficientes. Las concentraciones de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D varían poco a pesar del enorme intervalo en las velocidades de producción de la vitamina D, pero responden de manera precisa a los cambios en las ingestiones del calcio y del fosfato dentro del intervalo normal.

### Acción de la vitamina D

El receptor de la vitamina D forma parte de la superfamilia del receptor esteroide dentro de los receptores nucleares fijadores de DNA. Después del enlace del ligando, el receptor se adhiere a las regiones promotoras en los genes blanco y regula directamente la transcripción de éstos; por tanto, muchos de los efectos de la vitamina D involucran la síntesis de RNA y proteína nuevos. Aunque el receptor reconoce muchos de los metabolitos de la vitamina D, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D tiene una afinidad aproximadamente 1 000 veces mayor que la de 25-(OH)D.

Los órganos blanco primarios de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D son el intestino y el hueso. La acción más importante de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D es estimular el transporte intestinal del calcio. Aunque el calcio puede absorberse en forma pasiva por la vía paracelular, cuando los valores dietéticos de calcio son bajos es necesario el transporte activo de calcio a través de las células epiteliales del intestino en un proceso regulado por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Ésta también induce el transporte activo del fosfato, pero la absorción

pasiva supera al proceso activo y el efecto neto de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D es pequeño.

En el hueso, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D regula diversas funciones osteoclásticas. La deficiencia de vitamina D ocasiona raquitismo, un defecto en la mineralización. Sin embargo el defecto en la mineralización se genera sobre todo de las menores entregas de calcio y fosfato a los sitios de mineralización. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D también estimula al osteoclasto para resorber hueso y liberar calcio con objeto de conservar la concentración de calcio extracelular. Es probable que se deba a la activación de la vía de señalización RANK-L/RANK por la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D.

Para demostrar la interacción entre calcio, fósforo, PTH y vitamina D, considérese a continuación una persona quien cambia de una ingestión normal abundante de calcio y fosfato a una normal escasa; de 1 200 a 300 mg diarios de calcio (el equivalente a retirar tres vasos de leche de la dieta). La absorción neta del calcio disminuye súbitamente y produce una disminución transitoria en la concentración sérica del mismo. Esto activa una respuesta homeostásica conducida por un incremento en la PTH. El incremento en la concentración de la PTH estimula la liberación del calcio a partir del hueso y la retención del calcio en el riñón. Además, el incremento en la PTH produce la disminución del calcio y la disminución concomitante en la concentración sérica del fosfato (debida ésta a menor ingestión y a fosfaturia inducida por la PTH) activa la síntesis renal de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Esta hormona incrementa la proporción del calcio absorbida por el intestino, aumenta aún más la liberación del calcio a partir del hueso, y restaura el calcio sérico a la normalidad.



### AUTOEVALUACIÓN

9. ¿Cómo se produce la vitamina D a partir del 7-dehidrocolesterol?
10. ¿En dónde se almacena la vitamina D?
11. ¿En dónde tiene lugar la etapa final en la activación de la vitamina D y cómo se regula ésta?
12. ¿En qué consisten las acciones de la vitamina D?

## CÉLULAS PARAFOLICULARES (Células C)

### Anatomía e histología

Las células C de la tiroides secretan la hormona péptida calcitonina. Estas células constituyen 0.1% o menos de la masa celular de la tiroides y están distribuidas en las partes centrales de los lóbulos laterales de la glándula, en especial entre los tercios superior y medio de los lóbulos. Las células C son células neuroendocrinas derivadas del tubo del cuerpo braquial, esta estructura se funde con la tiroides.

Las células C son células de forma ahusada o poligonal distribuidas en toda la glándula. Contienen gránulos

mitocondrias y Golgi abundantes. Pueden presentarse como células únicas o en arreglos de nidos, cordones y hojas en el parénquima tiroideo. Con frecuencia se encuentran dentro de los folículos tiroideos; tienen un tamaño mayor que las células foliculares y se tiñen positivamente a la calcitonina.

### Fisiología

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aminoácidos con un anillo disulfuro amino terminal de siete miembros, y prolinamida carboxilo terminal (figura 17-13). El procesamiento diferente del gen de la calcitonina puede dar lugar a la producción de calcitonina en las células C o de péptido relacionado con el gen de la calcitonina en las neuronas. Si bien el péptido relacionado con el gen de la calcitonina tiene efectos cardiovasculares y neurales a dosis farmacológicas, se desconoce la función de este péptido en la fisiología normal. Los tumores de células C pueden liberar ambos péptidos.

La hipercalcemia estimula la liberación de calcitonina mediante la activación de los receptores del calcio, en las células C. Para modular la liberación de calcitonina se necesitan cambios importantes en el calcio sérico. Se desconoce si los cambios fisiológicos pequeños en el calcio sérico ajustan la secreción de la PTH rápidamente a cambios importantes en las concentraciones de la calcitonina. Las hormonas gastrointestinales colecistocinina y gastrina también actúan como secretagogos de la calcitonina.

La secreción de la calcitonina *in vivo* se valora mejor mediante la medición de las concentraciones séricas con un radioinmunoanálisis de dos sitios. La calcitonina aumenta hasta concentraciones muy grandes en los pacientes con carcinoma medular de la tiroides.

### Acciones de la calcitonina

La calcitonina interactúa con receptores en riñón y en hueso. Esta interacción estimula la actividad de la adenilato ciclasa y la generación de cAMP (como se muestra en la figura 17-5 para la PTH). En el riñón, los receptores renales para la calcitonina se localizan en la rama ascendente cortical del asa de Henle, en tanto que en el hueso los receptores de la calcitonina están en los osteoclastos.

La función principal de la calcitonina consiste en disminuir el calcio sérico, y esta hormona se libera con rapidez en respuesta a la hipercalcemia. La calcitonina inhibe la resorción osteoclástica del hueso y bloquea rápidamente las liberaciones del calcio y del fosfato a partir del hueso. Este último efecto se hace evidente en el transcurso de minutos después de la administración de calcitonina. Estos efectos, dan lugar finalmente a las disminuciones en el calcio y el fosfato séricos.

La calcitonina actúa directamente sobre los osteoclastos e impide la resorción ósea inducida por hormonas, entre las que se incluyen la PTH y la vitamina D. La potencia de la calcitonina depende de la velocidad subyacente de la resorción ósea. La calcitonina también tiene un efecto modesto sobre el riñón para producir una fosfaturia ligera. Con la administración prolongada de la calcitonina tiene lugar el "escape" de sus efectos.

No está esclarecida la importancia general de la calcitonina en la conservación de la homeostasia del calcio. Las concentraciones séricas de calcitonina son normales en los pacientes con tiroidectomía, la cual retira todas las células C funcionales.

La calcitonina interactúa con receptores en riñón y en hueso. Esta interacción estimula la actividad de la adenilato ciclasa y la generación de cAMP (como se muestra en la figura 17-5 para la PTH). En el riñón, los receptores renales para la calcitonina se localizan en la rama ascendente cortical del asa de Henle, en tanto que en el hueso los receptores de la calcitonina están en los osteoclastos.



### AUTOEVALUACIÓN

13. ¿En qué consisten las acciones de la calcitonina?
14. ¿En qué consiste el efecto de la tiroidectomía sobre el calcio sérico?

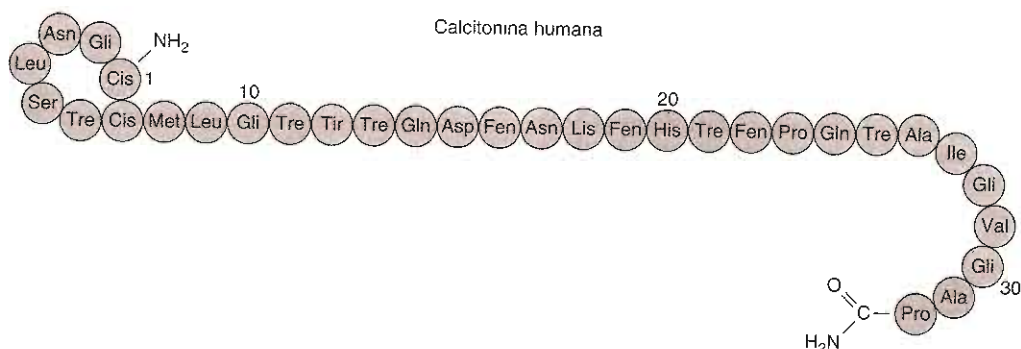


Figura 17-13. Secuencia de aminoácidos de la calcitonina humana que demuestra sus características bioquímicas, las cuales incluyen un anillo disulfuro en la terminal amino y prolineamida en la terminal carboxilo.

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS SELECTOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO

### HIPERPARATIROIDISMOS PRIMARIO Y SECUNDARIO

#### Etiología

El hiperparatiroidismo primario se debe a la producción y liberación autónomas excesivas de la PTH a cargo de las glándulas paratiroides. En EUA la prevalencia aproximada del hiperparatiroidismo es de 1:1 000, y la incidencia de la enfermedad se incrementa con la edad. El grupo de pacientes afectado con mayor frecuencia es el de las mujeres posmenopáusicas.

El hiperparatiroidismo primario puede deberse a cualquiera de las siguientes causas: adenoma, carcinoma o hiperplasia difusa (cuadro 17-1). Los adenomas de células principales son la causa más frecuente y aportan casi 85% de todos los casos. La mayor parte de los adenomas paratiroides se presenta de manera esporádica y de forma solitaria.

La hiperplasia paratiroidea clásica se refiere al aumento de tamaño o a una anomalía de las cuatro glándulas. En las variantes atípicas de la hiperplasia puede aumentar de tamaño sólo una de las glándulas, pero las otras tres demuestran al menos ligeras anomalías microscópicas como el incremento en el número de células y el menor contenido de grasa. Diferenciar entre la hiperplasia y los adenomas múltiples es un reto y por lo general requiere el examen de las cuatro glándulas. Las características cruciales para juzgar la normalidad, o la ausencia de ésta, en una glándula corresponden al tamaño, el peso y las características histológicas.

La hiperplasia paratiroidea puede formar parte de los síndromes autosómicos dominantes de la neoplasia endocrina múltiple (NEM) (cuadro 17-2). En los pacientes con NEM I, causado por mutaciones en el gen *MEN1*, que codifica el producto menina de la proteína, existe una gran penetrancia de hiperparatiroidismo, el cual afecta hasta 95% de los pacientes. El examen microscópico de las glándulas de estos pacientes por lo general pone de manifiesto anomalías en las cuatro glándulas. En estos pacientes se presenta con frecuencia el hiperparatiroidismo recidivante, incluso después de la cirugía inicial exitosa. El hiperparatiroidismo también acontece en la NEM IIa y en la NEM IIb, si bien con mucha menor frecuencia en la NEM IIa (aproximada-

#### Cuadro 17-2. Características clínicas de los síndromes de neoplasia endocrina múltiple

##### NEM I

- Tumores paratiroides benignos (muy frecuentes)
- Tumores pancreáticos (benignos o malignos)
  - Gastrinoma
  - Insulinoma
  - Glucagonoma, VIPoma (ambos raros)
- Tumores hipofisarios
  - Secretores de hormona de crecimiento
  - Secretores de prolactina
  - Secretores de ACTH
- Otros tumores: lipomas, carcinoides, adenomas suprarrenales, tiroideos

##### NEM IIa

- Carcinoma medular de la tiroides
- Feocromocitoma (benigno o maligno)
- Hiperparatiroidismo

##### NEM IIb

- Carcinoma medular de la tiroides
- Feocromocitoma
- Neuromas de las mucosas, ganglioneuomas
- Hábito marfanoide
- Hiperparatiroidismo (muy raro)

Clave: VIP, polipéptido intestinal vasoactivo, ACTH, hormona adrenocorticotrófica.

Cuadro 17-1. Causas de hiperparatiroidismo primario

Adenomas solitarios	80 a 85%
Hiperplasia	10%
Adenomas múltiples	≈ 2%
Carcinoma	≈ 2 a 5%

mente 20%) y rara vez en la NEM IIb. El hiperparatiroidismo familiar, sin otras características de NEM, afecta a las cuatro glándulas. En estas familias tienen mayor riesgo de cáncer de las paratiroides. Algunos congéneres con hiperparatiroidismo aislado tienen mutaciones en la menina y se considera que son variantes alélicas de *MEN1*.

El carcinoma paratiroideo constituye una malignidad infrecuente, pero el diagnóstico debe considerarse en un paciente con hipercalcemia intensa y una masa cervical palpable. En la cirugía los cánceres son más firmes que los adenomas y tienen más probabilidades de estar adheridos a las estructuras adyacentes. Algunas veces es difícil diferenciar los carcinomas de las paratiroides de los adenomas en el ámbito histopatológico. Las invasiones vasculares o capsular por las células tumorales son un buen indicador de malignidad, pero no siempre se presentan estas características. En muchos casos el dato clínico que apoya el diagnóstico corresponde a las metástasis distantes al hígado, al pulmón o al hueso. Los pacientes con síndrome de tumor en la mandíbula por hiperparatiroidismo tienen mutaciones genéticas en el gen *HRPT2*, que codifica la proteína parafibromina. Aproximadamente 20% de los pacientes con este síndrome desarrollan cáncer paratiroideo. Además, se han encontrado también mutaciones en *HRPT2* en paratiroidismo familiar aislado y en cánceres paratiroides esporádicos. Se desconoce la función celular normal de la parafibromina.

El hiperparatiroidismo secundario involucra la hiperplasia glandular difusa debida a un defecto exterior a las paratiroides. El hiperparatiroidismo secundario



puede observar en los pacientes con función renal normal y estados carenciales intensos de calcio y de vitamina D (véase después). En los pacientes con insuficiencia renal crónica existen muchos factores causales que contribuyen al aumento drástico de tamaño de las glándulas paratiroides. Entre dichos factores se incluyen la producción menor de la  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ , la disminución en la absorción intestinal del calcio, la resistencia esquelética a la PTH, y la retención renal del fosfato.

## Patogénesis

En el hiperparatiroidismo primario la secreción de la PTH es excesiva respecto a la concentración sérica del calcio. En el ámbito celular existen un incremento de la masa celular y un defecto secretor. Este último se caracteriza por una disminución en la sensibilidad de la secreción de la PTH, a la supresión mediante la concentración sérica del calcio. Este tipo de defecto regulador cualitativo es más frecuente que la secreción verdaderamente autónoma. Por tanto, las glándulas paratiroides de los pacientes con hipertiroidismo primario generalmente están aumentadas de tamaño y demuestran, *in vitro*, una "desviación a la derecha" en el punto de calibración para la secreción (figura 17-14). Queda por elucidar en su totalidad la manera en que estos dos defectos interactúan en la patogénesis de la enfermedad.

Los defectos genéticos responsables del hiperparatiroidismo primario han recibido considerable atención. Se estima que en la patogénesis de una cantidad signifi-

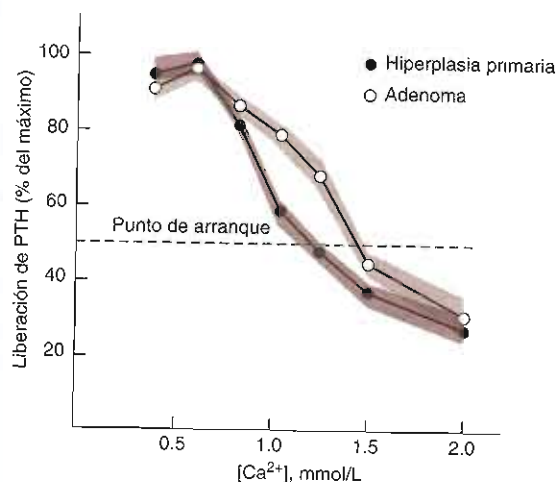


Figura 17-14. Secreción *in vitro* de la PTH a partir de células paratiroides humanas de pacientes con adenomas e hiperplasia paratiroides. El punto de arranque para la secreción es la concentración del calcio a la cual se suprime en 50% la liberación de PTH. Este punto se desplaza a la derecha en la mayor parte de los adenomas paratiroides en comparación con los tejidos normales, en los cuales el punto de calibración está aproximadamente en 1.0 mmol/L de calcio ionizado. (Reproducida con autorización de Brown EM *et al.*: Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: Distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;46:267.)

cativa de tumores paratiroides tienen participación importante los genes reguladores del ciclo celular. El gen *PRAD1* (adenoma por rearrreglo paratiroideo), cuyo producto es una ciclina D1, se vinculó con el desarrollo de tumores paratiroides y también en la patogénesis de varios tumores malignos (linfomas de células B, cáncer mamario y pulmonar, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello). Las ciclinas son proteínas reguladoras del ciclo celular. El gen *PRAD1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 11, igual que el gen codificante de la PTH. El análisis del DNA del tumor paratiroideo sugiere que ha tenido lugar un evento de inversión cromosómica, el cual da origen a la yuxtaposición del dominio regulador 5' del gen de la PTH hacia la región 5' del gen *PRAD1* (figura 17-15). Ya que las secuencias reguladoras en el gen *PTH* son las encargadas de su transcripción en células específicas, al principio se postuló que esta inversión daba lugar a la producción excesiva específica de células paratiroides del producto del gen *PRAD1*. Así, la ciclina excesiva intensificaría el potencial proliferativo de las células que tienen esta inversión y, con el tiempo suficiente, podría inducir el exceso de PTH. Un modelo de ratones transgénicos, en los que la ciclina D1 tiene una expresión exagerada en tejido paratiroideo bajo el control del promotor del gen *PTH*, proporciona las pruebas de este mecanismo patogénico del hiperparatiroidismo primario.

En 1997 se identificó el gen causante del síndrome *NEM-1* (*MEN1*), que codifica para la proteína menina. Se cree que funciona como gen supresor tumoral. De acuerdo con la hipótesis de "segundo golpe" en la oncogénesis, los pacientes con *NEM-1* heredan de uno de los progenitores un alelo *MEN1* anormal o inactivo. Este defecto en la línea germinal se presenta en todas las células. Durante la vida posnatal el otro alelo *MEN1* en una célula paratiroidea, por ejemplo, es objeto de una mutación o una delección espontánea. Si esta segunda mutación confiere una ventaja de crecimiento sobre las células de la descendencia se presenta el sobrecrecimiento clonal de las células portadoras de esta segunda mutación y, finalmente, genera un tumor. En casi 25% de los adenomas paratiroides benignos no familiares existe una pérdida alélica del DNA proveniente del cromosoma 11, sitio en el cual se localiza el gen *MEN1*.

La menina se localiza en el núcleo, donde se une con el factor de transcripción JunD *in vitro* y suprime la transcripción. Se desconocen la función de la menina en la fisiología normal y los mecanismos por los cuales favorece el desarrollo de tumores en la hipófisis, páncreas y glándulas paratiroides. Los ratones con delecciones dirigidas de ambos genes que codifican los homólogos murinos de la menina (o *Men1*) mueren *in utero*. Los ratones heterocigóticos para la delección de *Men1* sobreviven, pero desarrollan tumores en los islotes pancreáticos, en la corteza de las suprarrenales y en las glándulas paratiroides, tiroides e hipófisis, conforme envejecen, sirviendo como modelo para el síndrome *NEM-1*. Están disponibles las pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen *MEN1* para que se pueda llevar a cabo el manejo apropiado del caso y la asesoría genética. El hiperparatiroidismo en la *NEM*

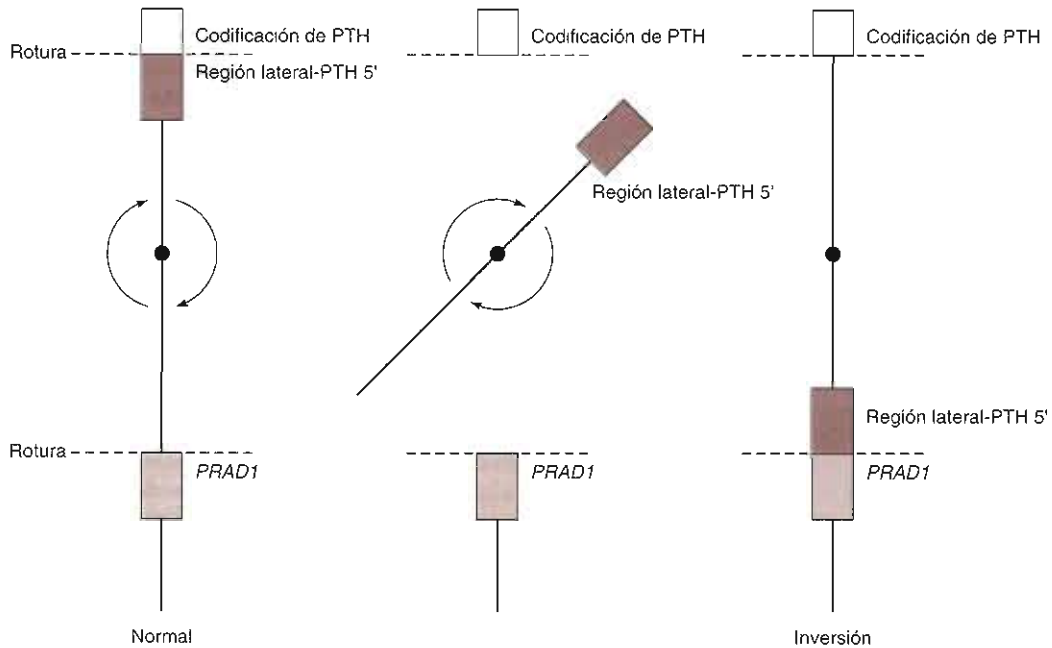


Figura 17-15. Rearreglos genéticos sugeridos en el cromosoma 11 en un subgrupo de adenomas paratiroides esporádicos. Una inversión de la secuencia de DNA cerca del centrómero del cromosoma 11 coloca la región 5' reguladora del gen *PTH* (también en el cromosoma 11) junto al gen *PRAD1*, cuyo producto está involucrado en el control del ciclo celular. Esto coloca al gen *PRAD1* bajo el control de secuencias reguladoras del *PTH*, las cuales podrían ser sumamente activas en las células paratiroides. (Modificada y reproducida con autorización de Arnold A: Molecular genetics of parathyroid gland neoplasia. *J Clin Endocrin Metabol* 1993;77:1109.)

Ila y en la NEM IIB se debe a mutaciones en la proteína RET. La RET tiene una participación claramente importante en la patogénesis de los otros tumores endocrinos en estos síndromes, así como en el carcinoma medular tiroideo familiar (véase después). No se han elucidado los mecanismos por los cuales las mutaciones de RET modifican el crecimiento celular o la secreción de la PTH.

### Manifestaciones clínicas

El hiperparatiroidismo puede presentarse de muy variadas maneras. Los pacientes con esta enfermedad pueden permanecer verdaderamente asintomáticos, y el diagnóstico se realiza mediante pruebas de laboratorio de detección. Otros pacientes pueden presentar complicaciones esqueléticas o nefrolitiasis. Debido a que el calcio afecta el funcionamiento de casi todos los órganos y sistemas, los síntomas y los signos de la hipercalcemia son muy variados (cuadro 17-3). Según la naturaleza de las molestias, puede sospecharse que el paciente con hiperparatiroidismo primario padece algún trastorno psiquiátrico, un tumor maligno o, con menor frecuencia, una enfermedad granulomatosa como tuberculosis o sarcoidosis.

El hiperparatiroidismo es un trastorno crónico en el cual el exceso de PTH y la hipercalcemia de largas duraciones pueden producir una sintomatología creciente, en especial en los síntomas relacionados con los cálculos renales y con el empeoramiento de la osteopenia. Los

cálculos recidivantes de fosfato de calcio o de oxalato de calcio se presentan en 10 a 15% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. La nefrolitiasis puede complicarse con la obstrucción al flujo en la salida urinaria con infección, y con insuficiencia renal progresiva. Los pacientes con un exceso importante de la PTH pueden presentar incremento en el recambio óseo, en especial en mujeres posmenopáusicas y la pérdida progresiva de mineral óseo. Esto se refleja en la resorción subperióstica, en la osteoporosis (en particular del hueso cortical) e incluso, en las fracturas patológicas.

Sin embargo, una proporción cuantificable de los pacientes con hiperparatiroidismo primario permanecen asintomáticos. Es posible que estos pacientes no presenten deterioro clínico si el hiperparatiroidismo se vigila y no se trata por medios quirúrgicos. Debido a la dificultad para identificar con certeza a estos pacientes en el momento de hacer el diagnóstico de hiperparatiroidismo, es obligatoria la vigilancia periódica. Una minoría de los pacientes asintomáticos presenta deterioros esquelético o renal, los cuales son una indicación para la cirugía.

Las características radiográficas del hiperparatiroidismo primario se deben a los efectos crónicos del exceso de la PTH sobre el hueso y los riñones. Éstos incluyen la resorción subperióstica (evidente de manera más notable en las clavículas y en las falanges distales), la osteopenia generalizada y los característicos, pero actualmente infrecuentes, tumores pardos. Con menor frecuencia la osteosclerosis puede resultar de la acción excesiva de la

**Cuadro 17-3. Signos y síntomas del hiperparatiroidismo primario**

<b>Sistémicos</b>
Debilidad
Fatiga fácil
Pérdida de peso
Anemia
Anorexia
Prurito
Calcificaciones ectópicas
<b>Neuropsiquiátricos</b>
Depresión
Concentración deficiente
Déficit de memoria
Neuropatía sensorial periférica
Neuropatía motora
Debilidad muscular proximal y generalizada
<b>Oculares</b>
Queratopatía en banda
<b>Cardiacos</b>
Acortamiento del intervalo QT
Hipertensión
<b>Renales</b>
Cálculos
Poliuria, polidipsia
Acidosis metabólica
Defectos de concentración
Nefrocalcinosis
<b>Esqueléticos</b>
Osteopenia
Fracturas patológicas
Tumores pardos de hueso
Dolor óseo
Gota
Seudogota
Condrocacinosis
Osteitis fibrosa quística
<b>Digestivos</b>
Úlcera péptica
Pancreatitis
Estreñimiento
Náuseas
Vómito

PTH sobre el hueso. Las placas abdominales pueden demostrar nefrocalcinosis o nefrolitiasis.

El diagnóstico diferencial completo de la hipercalcemia debe considerarse en todos los pacientes con esta anomalía (cuadro 17-4). El diagnóstico del hiperparatiroidismo primario explica la mayor parte de los casos

**Cuadro 17-4. Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia**

Hiperparatiroidismo primario
Adenoma
Carcinoma
Hiperplasia
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)
Heredado: mutaciones en el receptor de calcio
Adquirido: autoanticuerpos que inhiben el receptor de calcio
Hipercalcemia asociado a neoplasia
Tumores sólidos (la mayor parte con exceso en la producción de PTH/P)
Mieloma múltiple
Leucemia de células T del adulto y linfoma
Otros linfomas
Tirotoxicosis
Fármacos
Tiazidas
Litio
Intoxicación con vitaminas D o A
Enfermedades granulomatosas
Sarcoidosis
Tuberculosis
Histoplasmosis (y otras enfermedades micóticas)
Síndrome de leche-álcali
Insuficiencia suprarrenal

de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios. El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se confirma al menos mediante dos mediciones simultáneas del calcio y de la PTH inmunorreactiva, de preferencia con un análisis de la PTH intacta. Una PTH inapropiadamente aumentada o normal en presencia de hipercalcemia es la característica fundamental para hacer el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario (cuadro 17-5).

Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pueden presentar concentraciones normales o subnormales del calcio (véase después). En presencia de una función renal normal, a menudo también disminuye el fosfato sérico. Aunque la PTH aumenta, la combinación del estado desmineralizado del hueso y la insuficiencia crónica de la vitamina D produce una carga filtrada escasa de calcio. Por tanto, la excreción urinaria del calcio a menudo es muy escasa. En los estados carenciales de vitamina D será muy escasa o indetectable la concentración de la 25-(OH)D como consecuencia de diversas causas.

### HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (BENIGNA)

#### Etiología

El diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna) se debe considerar en un grupo importante de

**Cuadro 17-5. Datos de laboratorio en la hipercalcemia secundaria a algunas causas**

	Ca <sup>2+</sup> sérico	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> sérico	PTH intacta	PTHrP	1,25 (OH)D sérica	Ca <sup>2+</sup> en orina
Hiperparatiroidismo primario	↑	↓, N	↑	N, No det.	N, ↑	N, ↑ <sup>1</sup>
Hipercalcemia asociada a neoplasia	↑	↓, N	No det.	↑ <sup>2</sup>	N, ↓	↑
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna)	↑	N	N, ↑ <sup>3</sup>	No det.	N	↓
Hipercalcemia dependiente de la vitamina D	↑	N, ↑	↓	No det.	N, ↑ <sup>4</sup>	↑

Clave: N = normal; no det. = no detectable; PTH = hormona paratiroidea; PTHrP = péptido relacionada con PTH.

<sup>1</sup> También puede disminuir según la carga filtrada de calcio

<sup>2</sup> En 70 a 80% de los pacientes con cáncer y una base tumoral para la hipercalcemia.

<sup>3</sup> Se han informado incrementos leves de PTH en algunos pacientes.

<sup>4</sup> La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D puede no estar francamente elevado en pacientes con intoxicación con vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub>.

pacientes con hipercalcemia asintomática. Las personas con este padecimiento típicamente presentan incremento en el calcio sérico y concentraciones de la PTH normales, o incluso ligeramente aumentadas. Este trastorno se hereda de manera autosómica dominante. En las familias con esta variante de hipercalcemia benigna se presentan ocasionalmente casos de hiperparatiroidismo neonatal primario grave.

En la mayoría de los parientes estudiados la hipercalcemia hipocalciúrica familiar se debe a una mutación puntual en el gen del receptor que detecta calcio en las paratiroides. Las personas con hipercalcemia benigna tienen sólo un alelo del gen receptor del calcio mutado. Los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal grave, por lo general resultado de consanguinidad, han heredado dos alelos mutantes de los genes para el receptor del calcio.

## Patogénesis

El receptor sensor del calcio, un miembro de la superfamilia del receptor acoplado a proteína G, se expresa ampliamente en las glándulas paratiroides y el riñón. Se estima que esta molécula en las paratiroides sirve para detectar cambios en la concentración del calcio sérico en el ambiente y a continuación calibrar la secreción de la PTH. Se estima que el receptor del calcio en el riñón calibra el grado de la excreción urinaria del calcio con base en la percepción que dicho receptor tiene de la concentración del calcio sérico.

En la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y en el hiperparatiroidismo neonatal, es defectuosa la capacidad para detectar el calcio sérico en el riñón y en las paratiroides. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar se debe a una disminución parcial, y el hiperparatiroidismo neonatal a una disminución notable en la capacidad para percibir el calcio extracelular. En las paratiroides las células principales detectan equivocadamente que el calcio sérico está disminuido, y se secreta la PTH cuando debe suprimirse (figura 17-2). Esto produce concentraciones inapropiadamente normales o ligeramente aumentadas de la PTH. En el riñón también se detectan como (inapropiadamente) escasas las concentraciones del calcio sérico y éste se retiene. Esto produce la hipocalciuria

propia de este padecimiento. Según la dosis del alelo mutante, los síntomas clínicos tienden a ser leves en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, y mortales en el hiperparatiroidismo neonatal.

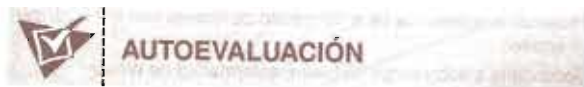
## Manifestaciones clínicas

Los pacientes típicos con hipercalcemia hipocalciúrica familiar presentan durante toda la vida aumentos asintomáticos en el calcio sérico. Sin embargo, no sufren las consecuencias de la disfunción de órgano terminal características del hiperparatiroidismo. Estas personas están a salvo de la nefrolitiasis, la osteopenia, la hipertensión y la disfunción renal que pueden presentarse con mayor frecuencia en los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Las personas con hipercalcemia hipocalciúrica familiar no obtienen beneficio alguno con la paratiroidectomía. En ellas la hipercalcemia no remite con la cirugía, a menos que se practique una paratiroidectomía total. La cirugía no se recomienda, ya que el padecimiento es benigno.

Por el contrario, los lactantes con hiperparatiroidismo neonatal presentan hipercalcemia notable, incrementos drásticos en la PTH sérica, desmineralización ósea al nacimiento, hipotonía y una falla intensa para desarrollarse. Para sobrevivir, estos lactantes necesitan paratiroidectomía total de inmediato realizada en el periodo neonatal.

En el paciente hipercalcémico asintomático debe obtenerse cuidadosamente los antecedentes familiares en un esfuerzo por documentar la hipocalcemia, o la existencia de paratiroidectomías fallidas en otros miembros de la familia. Se deben determinar las excreciones urinarias de calcio y creatinina para descartar una hipercalcemia hipocalciúrica familiar. En este padecimiento las concentraciones urinarias típicas de calcio están disminuidas y casi siempre por abajo de 100 mg/24 h (cuadro 17-5). El índice de depuración calcio:creatinina por lo general es inferior a 0.01. Las pruebas genéticas para este padecimiento todavía no están ampliamente disponibles, ya que las mutaciones responsables están dispersas en una gran porción del gen del receptor para el calcio. Esto dificulta la detección rápida en la actualidad.

Los anticuerpos dirigidos contra el receptor de calcio se implicaron en los trastornos de secreción de la PTH. Los autoanticuerpos que bloquean el receptor de calcio se identificaron en pacientes con hipercalcemia y autoanticuerpos que estimulan el receptor en la hipocalcemia.



15. ¿Cuál es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario?
16. ¿Cuál es la recurrencia de hiperparatiroidismo en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple?
17. ¿En qué condiciones se presenta el hiperparatiroidismo secundario? ¿Por qué síntomas y signos se distingue del hiperparatiroidismo primario?
18. ¿Cuáles son los síntomas y los signos más frecuentes del hiperparatiroidismo primario? ¿Cómo se puede diferenciar el hiperparatiroidismo primario de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar? ¿Cuál es el mecanismo de esta diferencia?

## HIPERCALCEMIA DE LAS NEOPLASIAS

### Etiología

La hipercalcemia se presenta en aproximadamente 10% de todas las neoplasias. Tiene lugar con más frecuencia en los tumores sólidos, en particular en los carcinomas de célula escamosa (p. ej., pulmón, esófago), en el carcinoma renal y en el carcinoma mamario. La hipercalcemia acontece en más de 33% de los pacientes con mieloma múltiple, pero es poco frecuente en los linfomas y en las leucemias.

### Patogénesis

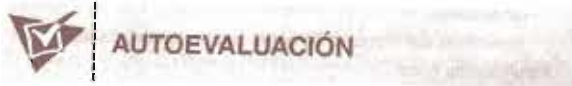
Los tumores sólidos por lo general producen hipercalcemia mediante la secreción de PTHrP, cuyas propiedades se han descrito antes. Ésta es la hipercalcemia humoral, la cual imita al hiperparatiroidismo primario y resulta de un incremento difuso en la resorción del hueso inducida por las grandes concentraciones circulantes del PTHrP, y exacerbada por el efecto del PTHrP para disminuir la excreción renal de calcio.

El mieloma múltiple produce hipercalcemia mediante un mecanismo diferente: las células del mieloma inducen la resorción local del hueso u osteólisis, en la médula ósea; quizá al liberar citocinas con actividad de absorción ósea, como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. Rara vez, los linfomas producen hipercalcemia humoral mediante la secreción de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ .

Finalmente, a pesar de que incluso muchos pacientes hipercalcémicos tienen metástasis óseas, esto puede no contribuir directamente a la patogénesis de la hipercalcemia.

## Manifestaciones clínicas

A diferencia de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, quienes a menudo son poco sintomáticos, los pacientes con hipercalcemia de la neoplasia están muy enfermos. La hipercalcemia típica acontece en la malignidad avanzada; la supervivencia promedio de los pacientes hipercalcémicos es de sólo seis semanas, y el tumor casi invariablemente es evidente. Además, la hipercalcemia generalmente es intensa y sintomática, con náuseas, vómito, deshidratación, confusión o coma. Desde el punto de vista bioquímico, la hipercalcemia relacionada con la neoplasia se caracteriza por la disminución en el fosfato sérico y una concentración menor de la PTH intacta (cuadro 17-5). La concentración sérica del PTHrP se incrementa en la mayor parte de los tumores sólidos. Estos hallazgos, junto con las diferencias en la presentación clínica, por lo general establecen con relativa facilidad la diferencia entre este síndrome y el hiperparatiroidismo primario.



19. ¿Cuáles son los tumores que por lo general causan hipercalcemia?
20. ¿Cuáles son los mecanismos mediante los cuales un tumor puede producir hipercalcemia?
21. ¿Cuáles son los síntomas y los signos clínicos de la hipercalcemia de la neoplasia?

## HIPOPARATIROIDISMO Y SEUDOHIPOPARATIROIDISMO

### Etiología

El calcio total medido en la clínica incluye las contribuciones del ionizado, del enlazado a proteínas y del que está en forma de complejos. Sin embargo, debe reconocerse que los síntomas de la hipocalcemia se presentan sólo si disminuye la fracción ionizada. Además, sólo los pacientes con escasas concentraciones de calcio ionizado deben evaluarse respecto de la posibilidad de un trastorno hipocalcémico.

Una causa frecuente de hipocalcemia en la clínica corresponde a la hipoalbuminemia. La disminución de la albúmina sérica desencadena la disminución del calcio enlazado a proteína, pero no así el ionizado. Por tanto, tales pacientes no necesitan evaluación respecto a trastornos minerales. Para determinar si un paciente hipoalbuminémico presenta disminución en el calcio ionizado, este parámetro debe medirse directamente. Si esta prueba de laboratorio no está disponible, una opción razonable consiste en corregir el calcio sérico total respecto a la menor albúmina sérica. Esto se realiza al ajustar el calcio sérico hacia arriba en 0.8 mg/dL por 1 g/dL

**Cuadro 17-6. Diagnóstico diferencial de la hipocalcemia**

<b>Deficiencia en la secreción de PTH</b>
Hipoparatiroidismo (cuadro 17-7)
<b>Resistencia a la acción de PTH</b>
Seudohipoparatiroidismo (tipos 1a, 1b, 2)
Hipocalcemia asociada a sepsis
<b>Deficiencia en la secreción de PTH y resistencia a la acción de ésta</b>
Depleción crónica de magnesio debida a
Diarrea, malabsorción
Alcoholismo
Fármacos antibióticos, aminoglucósidos, diuréticos de asa, cisplatino, anfotericina B
Nutrición parenteral
Pérdida renal primaria
<b>Deficiencia en la producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D</b>
Deficiencia de vitamina D debida a
Causas nutricionales
Enfermedades hepáticas
Colestasis
Trastornos del intestino delgado que producen malabsorción
Insuficiencia renal
Raquitismo tipo 1 dependiente de vitamina D por defectos en la actividad de 1 $\alpha$ hidroxilasa (poco frecuente)
Osteomalacia inducida por tumor
<b>Resistencia a la acción de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D</b>
Raquitismo tipo 2 dependiente de vitamina D: defecto en el receptor de vitamina D (raro)
<b>Reto agudo de los mecanismo homeostáticos</b>
Pancreatitis (formación de sales de calcio en la grasa retroperitoneal)
Inducida por fármacos (p. ej., EDTA, citrato, plicamicina, difosforatos, fosfatos, fosfocarnet)
Trasplantes de hígado (el citrato no se metaboliza, con la cual se forman complejos de citrato y calcio, y disminuye el calcio ionizado)
Radomiólisis
Síndrome de hueso hambriento (aumento de depósito en el hueso desmineralizado)
Metástasis osteoblásticas (p. ej., cáncer mamario o prostático)
Síndrome de lisis tumoral (liberación aguda de carga de fosfato de células tumorales a causa de terapéutica citolítica)

de disminución en la albúmina sérica. Esta sencilla corrección por lo general lleva el calcio sérico, una vez ajustado, dentro del intervalo normal.

El diagnóstico diferencial de la disminución en el calcio ionizado resulta en una lista muy larga (cuadro 17-6). La hipocalcemia puede provenir de la menor secreción de la PTH debida a hipoparatiroidismo o a una hipomagnesemia. También puede deberse a la disminución de la capacidad de respuesta del órgano terminal a la PTH, a pesar de concentraciones adecuadas o incluso excesivas de la hormona: esto se denomina pseudohipoparatiroidismo.

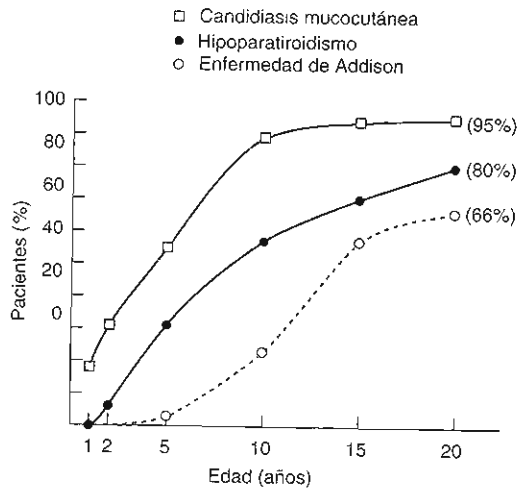
**Cuadro 17-7. Causas de hipoparatiroidismo**

Complicación de la cirugía de la tiroides o de las paratiroides
Autoinmunitaria
Aislada
Insuficiencia prolifiglandular
Posterior a terapéutica de enfermedad de Graves con I <sup>131</sup> o cáncer tiroideo
Secundaria a sobrecarga de hierro, enfermedad de Wilson
Síndrome de DiGeorge: trastorno autonómico recesivo con ausencia congénita de glándulas paratiroides y disgenesia o agenesia tímica
Formas hereditarias de hipoparatiroidismo: autonómica dominante o recesiva y recesiva ligada a X
Mutaciones activas en el receptor del calcio
Síndrome autoinmunitario adquirido causado por autoanticuerpos que activan el receptor del calcio
Secundaria a depleción de magnesio
Invasión tumoral (muy rara)
Síndrome de Kearns-Sayre y de Kenny
Nefrosis hereditaria, sordera nerviosa e hipoparatiroidismo

Todas las variantes del hipoparatiroidismo son raras (cuadro 17-7). La mayor parte de los casos se genera por trauma inadvertido a las glándulas paratiroides, del retiro de, o de la desvascularización de las mismas durante cirugía de la tiroides o de las paratiroides. La incidencia de hipoparatiroidismo posoperatorio (intervalo: 0.2 a 30%) depende de la extensión de la cirugía previa y de la habilidad del cirujano para identificar el tejido normal de las paratiroides y para conservar el suministro sanguíneo. La hipocalcemia posoperatoria puede ser transitoria o permanente. Algunos pacientes también pueden permanecer con una menor reserva de las paratiroides.

Además de la cirugía diversas causas pueden producir un estado absoluto o relativo de insuficiencia de la PTH (cuadro 17-7). Entre éstas se incluyen la insuficiencia glandular autoinmunitaria; la depleción del magnesio; el hipoparatiroidismo autosómico dominante, o recesivo, vinculado a X; el hipoparatiroidismo ocasionado por las mutaciones activantes del receptor de calcio o los anticuerpos estimulantes dirigidos contra el receptor de calcio (véase después); y el hipoparatiroidismo debido a la sobrecarga de hierro o a la enfermedad Wilson. Rara vez, existe la ausencia congénita de las glándulas paratiroides (síndrome de DiGeorge), la cual se presenta en la lactancia o la niñez acompañada con un defecto en la inmunidad mediada por célula. Las mutaciones en el gen para el factor de transcripción GCMB (célula glial sin B), esencial en el desarrollo de las glándulas paratiroides, también se han relacionado con hipoparatiroidismo familiar aislado.

Se han reconocido dos síndromes de la insuficiencia poliglandular autoinmunitaria. Los pacientes con la insuficiencia poliglandular tipo 1 por lo general presentan candidiasis mucocutánea, enfermedad de Addison (insuficiencia suprarrenal) e hipoparatiroidismo. Estos tras-



**Figura 17-16.** Incidencia acumulada de tres manifestaciones comunes de la insuficiencia poliglandular autoinmunitaria tipo 1 comparada con la edad de inicio en un grupo de 68 pacientes. Los datos entre paréntesis reflejan la incidencia a la edad de 20 años. (Datos en que se basó la gráfica de Ahonen P *et al.*: Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy [APECED] en una serie de 68 pacientes. N Engl J Med 1990;322:1829.)

tornos típicamente ocurren hacia la adolescencia o en los primeros 20 años (figura 17-16).

En la mayoría de estos pacientes se presentan autoanticuerpos suprarrenales y paratiroides. Finalmente se afectan otras glándulas endocrinas (p. ej., gónadas, tiroides y páncreas). El síndrome de insuficiencia poliglandular tipo 1 (poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, distrofia ectodérmica; PEACDE) consiste en un trastorno autosómico recesivo y se ha demostrado que se debe a las mutaciones en el gen denominado regulador autoinmunitario (*AIRE*). El *AIRE* se expresa en forma normal en una población de células epiteliales en el timo, que se consideran participantes en la selección negativa de las células T autorreactivas durante la selección clonal. Estas clonas de células T participan de alguna manera en el reconocimiento de moléculas en la superficie de las células endocrinas (p. ej., suprarrenales, paratiroides). Se cree que la falta de eliminación de estas clonas de células T es el fenómeno subyacente a la destrucción autoinmunitaria de las células endocrinas afectadas en el síndrome de insuficiencia poliglandular tipo 1.

El síndrome de insuficiencia poliglandular tipo 2 (síndrome de Schmidt) se caracteriza por hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, y tipológicamente no incluye las glándulas paratiroides (capítulo 21).

## Patogénesis

En la mayor parte de los casos de hipoparatiroidismo la patogénesis es directa. El trastorno mineral tiene lugar debido a que la cantidad de PTH liberada es inadecuada para conservar las concentraciones séricas normales del calcio, y genera la hipocalcemia. En estos pacientes tam-

bién se presenta una hiperfosfatemia debida a la pérdida del efecto de la PTH sobre el túbulo proximal para promover la secreción del fosfato. Toda vez que la PTH se necesita para estimular la producción renal de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, en los pacientes con hipoparatiroidismo disminuyen las concentraciones de ésta. La hiperfosfatemia suprime aún más la síntesis de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. La disminución en las concentraciones de ésta dan lugar a la menor absorción intestinal del calcio. En ausencia de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D y PTH adecuadas se altera la movilización del calcio a partir del hueso. Ya que se dispone de menos PTH para actuar en la nefrona distal, puede aumentar la excreción urinaria del calcio, en especial frente a la hipocalcemia. La combinación de estos mecanismos contribuye a los trastornos minerales que se presentan en los pacientes hipoparatiroides.

La depleción del magnesio es una causa frecuente de la hipocalcemia. La patogénesis de la hipocalcemia en este caso se relaciona con un estado de hipoparatiroidismo funcional y reversible. También disminuyen las capacidades de respuesta renal y esquelética a la PTH. La depleción del magnesio puede tener origen en diversas causas, entre las que se incluyen el alcoholismo crónico, la diarrea y los fármacos como los diuréticos de asa, los antibióticos aminoglucósidos, la anfotericina B y el cisplatino (cuadro 17-6). El magnesio se necesita para conservar las respuestas normales a la PTH. Una vez que se reponen los almacenamientos corporales de magnesio, las concentraciones de la PTH se incrementan apropiadamente en respuesta a la hipocalcemia, y se corrige el desequilibrio mineral.

En el pseudohipoparatiroidismo se presentan concentraciones adecuadas de la PTH en la circulación, pero es subnormal la capacidad de los tejidos blanco (riñón y hueso) para responder a la hormona. En el pseudohipoparatiroidismo tipo 1 disminuye la capacidad para generar un incremento en el segundo mensajero cAMP. En algunos pacientes esto se debe a la insuficiencia en el contenido celular de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G estimulante ( $G_{s-\alpha}$ ), la cual acopla al receptor de la PTH a la enzima adenililo ciclasa (tipo 1a). En otros pacientes con pseudohipoparatiroidismo las concentraciones de la proteína  $G_{s-\alpha}$  son normales, y en algunos casos está alterada la regulación de la actividad del gen de transcripción  $G_{s-\alpha}$  (tipo 1b). En los pacientes con pseudohipoparatiroidismo tipo 2 el cAMP urinario es normal, pero disminuye la respuesta fosfatúrica a la infusión de PTH. La patogénesis en esta variante más infrecuente de la resistencia a la PTH permanece sin esclarecer.

Por lo general, los pacientes con mutaciones activadoras del receptor del calcio presentan hipocalcemia e hiper calciuria autosómicas dominantes. Ambos defectos se deben a la saturación de los receptores sensibles al calcio, lo cual, a su vez, apaga la secreción de la PTH y la resorción renal del calcio con concentraciones séricas subnormales de éste. Estas personas rara vez experimentan los síntomas de su hipocalcemia a menudo leve, pero si se les administra vitamina D están propensas a desarrollar una hiper calciuria notable, nefrocalcinosis e, incluso, insuficiencia renal.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas y los signos de la hipocalcemia son similares, cualquiera que sea la causa (cuadro 17-8). Los pacientes pueden estar asintomáticos, o pueden presentar una tetania abierta o latente. La tetania se define como las contracciones musculares tónicas espontáneas. Los espasmos dolorosos del carpo y el estridor laríngeo constituyen manifestaciones impactantes de la tetania. La tetania latente se puede demostrar mediante la prueba de los signos de Chvostek y de Trousseau. El signo de Chvostek se desencadena al golpear sobre el nervio facial adelante del oído. El torcimiento de los músculos faciales ipsolaterales indica una prueba positiva. El signo de Trousseau positivo se demuestra al inflar el manguillo del esfigmomanómetro alrededor del brazo por arriba de la presión sistólica durante 3 min. En las personas hipocalcémicas esto produce contracciones y espasmos dolorosos del músculo del carpo (figura 17-17). Si la hipocalcemia es intensa y no se detecta, pueden presentarse el compromiso de las vías respiratorias, las convulsiones generalizadas e, incluso, la muerte.

La hipocalcemia crónica puede producir calcificaciones intracraneanas con predilección por los ganglios basales. Dichas calcificaciones pueden detectarse mediante TC, IRM o radiografías simples de cráneo. La hipocalcemia crónica también promueve la calcificación del cristalino y la formación de cataratas.

Los pacientes con pseudohipoparatiroidismo tipo 1a, además de los síntomas y los signos de la hipocalcemia, pueden presentar una constelación de características conocidas colectivamente como osteodistrofia hereditaria



Figura 17-17. La posición de los dedos en el espasmo del carpo debido a la tetania hipocalcémica. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22 nd ed. Mc Graw-Hill, 2005.)

ria de Albright. Éstas incluyen estatura corta, obesidad, retraso mental, braquicefalia, acortamiento de los metacarpos y de los metatarsos cuartos y quintos, y osificaciones subcutáneas. Al considerar el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia, el médico debe guiarse por la clínica. Un antecedente familiar positivo es muy importante en apoyo al diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo, de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria, o de otras variantes hereditarias del hipoparatiroidismo. El paciente con hipocalcemia, hiperfosfatemia y creatinina sérica normal lo más probable es que presente hipoparatiroidismo. Debe investigarse algún antecedente de cirugía o radiación del cuello. Es claro que puede haber un largo periodo de latencia antes que se presente la hipocalcemia sintomática, incluso en el hipoparatiroidismo quirúrgico. El examen físico puede ser de utilidad si se orienta a la identificación de los signos de la hipocalcemia, los estigmas de la osteodistrofia de Albright, u otras características de la insuficiencia poliglandular autoinmunitaria (p. ej., vitíligo, candidiasis mucocutánea). Los pacientes con pseudohipoparatiroidismo tipo 1<sup>a</sup> a menudo presentan otras anormalidades endocrinas como el hipotiroidismo primario, o la insuficiencia gonádica.

En el diagnóstico diferencial de los trastornos que se presentan con hipocalcemia tienen extrema utilidad los datos de laboratorio (cuadro 17-9). En el hipoparatiroidismo y en pseudohipoparatiroidismo a menudo aumenta (no de manera invariable) el fosfato sérico. El fosfato sérico por lo general es normal en la depleción de magnesio. En el hiperparatiroidismo secundario que no se debe a insuficiencia renal, el fosfato sérico disminuye tipológicamente. Las concentraciones séricas de la PTH son cruciales en la determinación de la causa de la hipocalcemia. En el pseudohipoparatiroidismo no tratado es clásico el aumento de la PTH, pero no así en el hipoparatiroidismo o en la depleción del magnesio. En los pacientes con hipoparatiroidismo dependiente de la reserva funcional de las paratiroides es posible que la PTH intacta sea indetectable, normal o disminuida. En los pacientes con

Cuadro 17-8. Signos y síntomas de hipocalcemia

Sistémicos	Confusión Debilidad Retraso mental Cambios de comportamiento
Neuromusculares	Parestesias Psicosis Convulsiones Espasmos carpopedales Signos de Chvostek y de Trousseau Depresión Calambres musculares Parkinsonismo Irritabilidad Calcificaciones de ganglios basales
Cardíacos	Prolongación de intervalo QT Cambios en la onda T Insuficiencia cardíaca congestiva
Oculares	Cataratas
Dentales	Hipoplasia del esmalte dentario Formación defectuosa de las raíces Deficiencia de erupción de los dientes definitivos
Respiratorios	Laringospasmo Broncospasmos Estridor



hiperparatiroidismo secundario debido a defectos en la producción o en la biodisponibilidad de la vitamina D, la clínica con frecuencia sugiere un problema con esta vitamina (p. ej., enteritis regional, resección intestinal, enfermedad hepática). Este diagnóstico se confirma con la disminución en la concentración de la  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  y el incremento en la PTH.

La medición del magnesio sérico es la primera etapa para descartar la depleción de éste como la causa de la hipocalcemia, y debe formar parte de la evaluación inicial. La pérdida de magnesio se presenta con un aumento en el magnesio urinario inapropiado respecto al magnesio sérico. En este caso las concentraciones de la PTH típicamente son escasas o normales. Sin embargo, las concentraciones normales de la PTH son inapropiadas en presencia de hipocalcemia.

El diagnóstico de pseudohipoparatiroidismo se puede confirmar mediante la infusión de PTH(1-34) sintética humana y la medición de las respuestas del cAMP y del fosfato urinarios. Esta maniobra está diseñada para demostrar que existe resistencia de órgano terminal a la PTH, y para determinar si el diagnóstico corresponde a un pseudohipoparatiroidismo tipo 1 o tipo 2.

El hipoparatiroidismo puede variar en intensidad y, por tanto, en la necesidad de terapéutica. En algunos pacientes con menor reserva paratiroidea la hipocalcemia se induce sólo con situaciones de estrés glandular, como el embarazo o la lactancia. En otros pacientes la insuficiencia de la PTH consiste en un trastorno sintomático crónico, el cual necesita terapéutica de toda la vida con complementos de calcio y análogos de la vitamina D. Todos los pacientes así tratados deben ser objeto de vigilancia periódica del calcio sérico, del calcio urinario y de la función renal. A los pacientes con hipoparatiroidismo autoinmunitario también debe examinárseles de manera regular respecto al desarrollo de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y diabetes mellitus; así como otras complicaciones del síndrome de insuficiencia poliglandular tipo 1.



## AUTOEVALUACIÓN

22. ¿En qué consisten las causas del hipoparatiroidismo?

23. ¿En qué consiste el mecanismo del pseudohipoparatiroidismo?
24. ¿En qué consisten los síntomas y los signos de la hipocalcemia?
25. ¿De qué manera se pueden utilizar los estudios de laboratorio para diferenciar las diversas causas de la hipocalcemia?

## CARCINOMA MEDULAR DE LA TIROIDES

### Etiología

El carcinoma medular de la tiroides, una neoplasia de célula C, explica sólo 5 a 10% de todas las neoplasias tiroideas. Aproximadamente 80% son esporádicos y 20% familiares, que se presentan en los síndromes autosómicos dominantes NEM IIa, NEM IIb y no NEM. En los casos esporádicos el tumor por lo general es unilateral. Sin embargo, en las variantes hereditarias los tumores con frecuencia son bilaterales y multifocales.

### Patogénesis

El patrón del crecimiento en el carcinoma medular es lento pero progresivo, y con frecuencia se presenta la invasión local de las estructuras adyacentes. El tumor se disemina por vía hemática, con metástasis a los ganglios linfáticos, el hueso y el pulmón. La evolución clínica del cáncer varía. Aunque puede haber metástasis tempranas a los ganglios linfáticos cervicales y mediastínicos en hasta entre 50 y 70% de los pacientes, el tumor por lo general avanza de manera indolente. En la menor parte de los casos se ha observado un patrón más agresivo de crecimiento tumoral. La detección temprana en las personas en gran riesgo, como aquellas con antecedente familiar de carcinoma medular o de NEM IIa o IIb, es fundamental para evitar el avance de la enfermedad y de las metástasis distantes. Se estima que la supervivencia general a los cinco años es de 80%, y de 60% a los 10 años.

Los pacientes con NEM II desarrollan carcinoma medular con frecuencias que se aproximan a 100%. Generalmente, la hiperplasia de la célula C precede al desarrollo del cáncer. Las lesiones tiroideas en la NEM

Cuadro 17-9. Datos de laboratorio en la hipocalcemia

	Ca <sup>2+</sup> sérico	PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> sérico	PTH intacta	25-(OH) D <sub>3</sub>	Respuesta del cAMP urinario a la administración de PTH
Hipoparatiroidismo	↓	↑, N	↓, N <sup>1</sup>	N	N
Pseudohipoparatiroidismo	↓	↑, N	↑	N	↓
Depleción de magnesio	↓	N	↓, N <sup>1</sup>	N	N
Hiperparatiroidismo secundario <sup>2</sup>	↓	N, ↓	↑	↓	N

Clave: PTH, hormona paratiroidea; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. Puede ser normal, pero inapropiado para la concentración del calcio, sérico. Debido a deficiencia de vitamina D, por ejemplo; la secreción urinaria de calcio suele ser menor de 50 mg/24 h.

IIa y en la IIb son malignas. Por el contrario, los feocromocitomas concomitantes con la NEM IIa o la NEM IIb pocas veces son malignos. El hiperparatiroidismo en la NEM II, muy raro, por lo general se debe a hiperplasia difusa y no a una malignidad. La hipercalcitoninemia crónica final del tumor también puede contribuir a la patogénesis de la hiperplasia de las paratiroides. La hiperplasia de las paratiroides rara vez se presenta en los pacientes con NEM IIb o con carcinoma esporádico. Se sabe que las mutaciones en la línea germinal en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10 tienen una participación causal en las tres variantes del carcinoma medular. Estas variantes incluyen los casos aislador de cáncer tiroideo medular familiar aislado de la tiroides, la NEM IIa y la NEM IIb.

### Manifestaciones clínicas

El carcinoma medular aparece con igual frecuencia en varones y mujeres, y generalmente se presenta en pacientes mayores de 50 años de edad. En la NEM IIa o IIb el tumor aparece en una edad mucho más temprana, a menudo en la infancia. De hecho, el carcinoma medular en un paciente menor de 40 años de edad sugiere que el paciente puede ser un caso índice de carcinoma medular familiar, o de NEM IIa o IIb. El carcinoma medular se puede presentar como lesión nodular única, o como nódulos múltiples en la tiroides. Los pacientes con carcinoma medular esporádico a menudo tienen linfadenopatía cervical palpable.

Debido a que las células C corresponden a células neuroendocrinas, estos tumores tienen capacidad para liberar calcitonina y otras hormonas como prostaglandinas, serotonina, adrenocorticotropina, somatostatina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. En la patogénesis de la diarrea secretora observada en aproximadamente 25% de los pacientes con carcinoma medular, se han relacionado la serotonina, la calcitonina o las prostaglandinas. La presencia de diarrea por lo general indica una gran carga tumoral o enfermedad metastásica. Los pacientes también pueden presentar bochornos, los cuales se han adscrito a las producciones tumorales de sustancia P o de péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ambos vasodilatadores.

En el paciente sospechoso de carcinoma medular, una gammagrafía tiroidea con radionúclidos puede demostrar uno o más nódulos fríos. Estos nódulos son sólidos al ultrasonido. La biopsia por aspiración con aguja fina demuestra la lesión característica con células C e inmunotinción a la calcitonina. Es sorprendente que en la mayor parte de los casos el diagnóstico de carcinoma medular no se sospeche preoperatoriamente, y que se haga mediante biopsia congelada transoperatoria. El tumor tiene la propensión a contener calcificaciones grandes, las cuales se pueden observar en las radiografías de cuello. Las metástasis óseas pueden tener apariencia lítica o esclerótica, y las metástasis pulmonares pueden estar rodeadas de reacciones fibróticas.

La prueba de laboratorio más importante para determinar la presencia y la extensión del carcinoma medular corresponde a la concentración de calcitonina. En

la mayoría de los pacientes se incrementan las concentraciones circulantes de calcitonina, y las concentraciones séricas se correlacionan bien con la carga tumoral. En la hiperplasia de la célula C la calcitonina basal puede o no, aumentar. Sin embargo, estos pacientes por lo general demuestran una prueba anormal de estimulación. En el transcurso de 1 min se inyecta gluconato de calcio (2 mg/kg de calcio elemental), y éste va seguido por pentagastrina (0.5 µg/kg) administrada en el transcurso de 5 seg. La prueba de provocación se basa en la capacidad del calcio y del análogo sintético de la gastrina, la pentagastrina, para hiperestimular la liberación de la calcitonina en un paciente con mayor masa de célula C, debida ésta a hiperplasia o a carcinoma. Una respuesta se considera anormal si el incremento en la calcitonina sérica es mayor de dos veces. Debe recordarse que pueden presentarse pruebas de provocación a la calcitonina positivas falsas.

La medición de la concentración seriada constituye un parámetro de utilidad para la vigilancia de las respuestas terapéuticas en los pacientes con carcinoma medular, o para el diagnóstico de la recidiva, junto con el examen clínico y los procedimientos de imagen. Las concentraciones de la calcitonina por lo general reflejan la extensión de la enfermedad. Si el tumor es menos diferenciado es posible que las concentraciones de calcitonina ya no reflejen la carga tumoral. Otro marcador tumoral útil para el carcinoma medular corresponde al antígeno carcinoembrionario (ACE). Este antígeno con frecuencia aumenta en los pacientes con carcinoma medular, y se presenta en todas las etapas de la enfermedad. El incremento rápido en el ACE pronostica el empeoramiento de la evolución clínica.

La cirugía es la terapéutica fundamental para los pacientes con carcinoma medular de la tiroides. Se preconiza la tiroidectomía total debido a que los tumores a menudo son multicéntricos. Los pacientes también pueden ser objeto de ablación, mediante yodo radiactivo, de todo tejido residual de la tiroides, ya que las células C restantes pueden desarrollar degeneración maligna. Los pacientes deben vigilarse de manera indefinida respecto a recidivas, debido a la indolencia incrementada de estos tumores. Todos los pacientes con carcinoma medular de la tiroides, sea éste familiar o esporádico, deben analizarse en busca de mutaciones en el oncogén *RET*. Esta prueba está disponible comercialmente en la actualidad y ha sustituido a la prueba de provocación con calcitonina en los pacientes provenientes de familias con carcinoma medular aislado, o NEM IIa o IIb. Se ha encontrado que más de 90% de los pacientes con NEM II desarrollan mutaciones *RET*. También se han analizado los casos esporádicos de carcinoma medular de la tiroides para detectar la presencia de una nueva mutación respecto a la cual puedan detectarse otros miembros de la familia. Las pruebas de DNA realizadas de manera apropiada son básicamente precisas para pronosticar el estado de portador del gen, y se pueden utilizar prospectivamente para recomendar la tiroidectomía profiláctica en los pacientes jóvenes con NEM II antes del desarrollo de una hiperplasia de la célula C, o de carcinoma franco de ésta.

Los pacientes con NEM IIa o IIb, incluso en ausencia de síntomas, deben ser objeto de pruebas de detección respecto a la posibilidad de un feocromocitoma antes de la cirugía de la tiroides. Estas pruebas incluyen la determinación de las catecolaminas urinarias y de los metabolitos de éstas, así como la TC de las suprarrenales. Estos tumores pueden estar clínicamente silentes en el momento de diagnosticar el carcinoma medular, y deben retirarse antes de la tiroidectomía (capítulo 12).



## AUTOEVALUACIÓN

26. ¿Cómo se puede establecer el diagnóstico de carcinoma medular de la tiroides?
27. ¿En qué consiste el tratamiento del carcinoma medular?
28. ¿Quiénes son los pacientes en mayor riesgo de carcinoma medular?

## OSTEOPOROSIS

### Etiología

La osteoporosis se define como la pérdida de masa ósea. El hueso es normal en su composición pero reducido en cantidad. La masa ósea aumenta rápidamente durante la niñez y muy rápidamente en la adolescencia; 50% de la densidad ósea en el adulto se logra durante los años de la adolescencia (figura 17-18). El pico de masa ósea se logra aproximadamente a los 25 años; permanece relativamente estable a través de los años de la adultez, seguido por una rápida pérdida de peso en las mujeres en el periodo de la menopausia. En las últimas etapas de la vida, tanto en los varones como en las mujeres continúa la pérdida ósea, aunque a un índice menor del observado en la etapa de la menopausia.

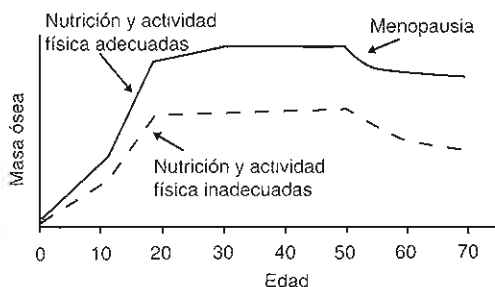


Figura 17-18. La masa ósea en las mujeres como una función de la edad, demostrando el efecto potencial de la nutrición subóptima y la actividad física durante el tiempo crítico de la acumulación ósea en la niñez y adolescencia. (Reproducida y modificada, con autorización, de Heaney RP *et al*; Peak bone mass. *Osteo Int* 2000;11:985.)

### Cuadro 17-10. Causas de osteoporosis

Osteoporosis primaria
Envejecimiento (senil o por involución)
Juvenil
Idiopática (adultos jóvenes)
Enfermedades del tejido conjuntivo
Osteogénesis imperfecta
Homocistinuria
Síndrome de Ehlers-Danlos
Síndrome de Marfan
Inducida por fármacos
Corticosteroides
Alcohol
Hormona tiroidea
Heparina crónica
Anticonvulsivos
Hematológicas
Mieloma múltiple
Mastocitosis sistémica
Inmovilización
Endocrinas
Hipogonadismo
Hiper cortisolismo
Hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Trastornos digestivos
Gastrectomía subtotal
Síndromes de malabsorción
Ictericia obstructiva
Cirrosis biliar

El logro del pico máximo de masa ósea depende de una nutrición óptima, de la actividad física y la exposición hormonal a través de la niñez y adolescencia. La exposición a una inadecuada nutrición y los problemas con el peso originan la disminución del pico de masa ósea. Después de que el crecimiento óseo está completo la masa ósea está determinada por el grado máximo de masa ósea que se logró y la velocidad de la pérdida subsiguiente. En la determinación de la masa ósea tiene importancia la genética. Desde hace mucho se ha reconocido que los afroamericanos tienen un máximo de masa ósea mayor que los caucásicos o los asiáticos, y están relativamente protegidos contra la osteoporosis. Al parecer, en la actualidad y dentro de la población caucásica, más de 50% de la varianza en la masa ósea está determinada genéticamente. Sin embargo, diversos factores ambientales y hormonales pueden disminuir la masa ósea máxima determinada genéticamente, o acelerar la pérdida del mineral óseo y, por tanto, constituyen un riesgo importante de osteoporosis (figura 17-18; cuadro 17-10).

El factor etiológico más importante en la osteoporosis corresponde a la insuficiencia de esteroides sexuales. La insuficiencia de estrógeno que se presenta después de

la menopausia acelera la pérdida ósea; las mujeres posmenopáusicas tienen consistentemente menor masa ósea que los varones y una mayor incidencia de fracturas osteoporóticas. Respecto al hueso, la testosterona atiende la misma función en los varones que el estrógeno en las mujeres, y los varones hipogonádicos también presentan pérdida ósea acelerada. De este modo, los varones con tratamiento de privación de andrógenos para el cáncer de próstata pueden sufrir un aumento de la pérdida ósea y tener incremento en el riesgo de fractura. Otro factor importante lo constituye la utilización de corticosteroides o el exceso de cortisol endógeno en el síndrome de Cushing. La osteoporosis inducida por glucocorticoides es una de las complicaciones más devastadoras de la terapéutica crónica con estos agentes. También son factor de riesgo para la osteoporosis algunos otros medicamentos, como la hormona tiroidea, los anticonvulsivos y la terapéutica crónica con heparina; la inmovilidad; el abuso del alcohol y el tabaquismo. También tiene importancia la dieta. Tal como se comenta después, se necesitan ingestiones adecuadas de calcio y de vitamina D para construir una masa ósea óptima y minimizar la velocidad de la pérdida. También pueden ser de importancia otros factores dietéticos. La osteoporosis tiene mayor prevalencia en las sociedades occidentales, y se especula que la ingestión abundante de proteína, o factores vinculados con esto, pueden predisponer a la osteoporosis, quizá al promover las pérdidas urinarias de calcio. Muchos trastornos adicionales que afectan los tractos gastrointestinal, hematológico y del tejido conjuntivo pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis (cuadro 17-10).

### Patogénesis

Ya que el remodelamiento óseo involucra el acoplamiento de la resorción ósea a cargo de los osteoclastos y la deposición de hueso nuevo a cargo de los osteoblastos, la pérdida ósea podría resultar del incremento en la resorción ósea, de la disminución en la formación de hueso, o de una combinación de las dos. La osteoporosis posmenopáusica es la consecuencia de la resorción ósea acelerada. Se incrementan las excreciones urinarias de calcio y de metabolitos de la colágena ósea como y los entrecruzamientos de piridinolina; la concentración de la PTH sérica está algo suprimida; y en la biopsia ósea se observa aumento de las superficies de resorción. También aumenta la velocidad de formación ósea, con incrementos en las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y de la osteocalcina, una proteína de la matriz ósea, como reflejo de la mayor actividad osteoblástica. Este estado de gran recambio se origina directamente de la insuficiencia estrogénica y puede revertirse mediante terapéutica de sustitución de estrógenos.

La fase acelerada de la pérdida ósea por insuficiencia de estrógeno comienza inmediatamente después de la menopausia (natural o quirúrgica). Se hace más evidente en el hueso trabecular, el componente que se remodela con mayor rapidez. En las mujeres posmenopáusicas se pierde cada año hasta entre 5 y 20% del mineral en el hueso trabecular de la columna vertebral; y las fracturas

osteoporóticas entre las mujeres posmenopáusicas tempranas acontecen con frecuencia en la columna vertebral, un sitio de hueso trabecular. Después de 5 a 15 años, la velocidad de pérdida ósea se hace más lenta, de manera que después de los 65 años de edad las tasas son similares en ambos sexos.

No se comprende por completo la base celular de la activación de la resorción ósea en los estados de insuficiencia estrogénica o androgénica. Los osteoclastos poseen receptores para estrógeno y éstos podrían responder directamente a la insuficiencia de estrógeno, pero también se dispone de evidencia de que, en los estados de insuficiencia de estrógeno, las citocinas estimulantes del osteoclasto como la interleucina 6 pueden liberarse a partir de otras células óseas.

Se tiene menos certeza sobre la patogénesis de la pérdida ósea concomitante con la edad. Ésta comienza después de los 30 años de edad, se desarrolla con relativa lentitud, y tiene lugar a una tasa similar sin importar género o raza. En algún tiempo se consideró que los pacientes ancianos con osteoporosis variaban entre los estados de recambio escaso, caracterizados por una disminución notable en la actividad osteoblástica, y los estados de recambio grande semejantes a la fase acelerada de la pérdida ósea posmenopáusica. En la actualidad parece que sólo unas cuantas personas pueden tener un verdadero estado de recambio mínimo. Por ejemplo, las concentraciones séricas de la osteocalcina están aumentadas durante los últimos decenios de la vida, lo cual sugiere que la actividad osteoblástica no disminuye en absoluto. Sin embargo, es probable que se modifique el equilibrio de la actividad celular, con una menor respuesta osteoblástica a la continua resorción ósea, de manera que las cavidades en resorción se llenan de manera incompleta con la formación de hueso nuevo durante el ciclo de remodelamiento.

Un factor importante en la patogénesis de la pérdida ósea concomitante con la edad (algunas veces denominada osteoporosis senil) corresponde a insuficiencia relativa de calcio y  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  dietéticos. En el anciano disminuye la capacidad del intestino para absorber el calcio. Toda vez que las pérdidas renales de calcio son obligatorias, una disminución en la eficiencia para absorber el calcio significa que debe incrementarse la ingestión dietética de calcio para evitar el equilibrio negativo de éste. Se estima que en las personas mayores de 65 años se necesitan aproximadamente 1 200 mg/día de calcio elemental para conservar el equilibrio del calcio (cuadro 17-11). Las mujeres estadounidenses en este grupo de edad ingieren 500 a 600 mg de calcio al día; en los varones es superior la ingestión de calcio. Además, algunos de los ancianos tienen carencia de vitamina D, lo cual deteriora más su capacidad para absorber el calcio. En particular en los climas nórdicos, en los cuales disminuye la exposición a la luz del sol durante los meses del invierno, hacia el final de éste se evidencian concentraciones límite de  $25\text{-(OH)}_2\text{D}$  e hiperparatiroidismo secundario leve.

Con la edad se incrementan las concentraciones de la PTH. Esto puede ser un ejemplo del hiperparatiroidismo

**Cuadro 17-11. Ingestión recomendada de calcio y vitamina D**

Edad	Calcio (mg/día)	Vitamina D (UI/día)
0 a 6 meses	210	200
7 a 12 meses	270	200
1 a 3 años	500	200
4 a 8 años	800	200
9 a 18 años	1 300	200
19 a 50 años	1 000	200
51 a 70 años	1 200 a 1 500	400
Más de 70 años	1 200 a 1 500	600

mo secundario resultante de la secuencia de eventos siguiente: la bien conocida disminución en la masa de tejido funcional renal que acontece con la edad podría dar origen a la disminución en la síntesis renal de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, y esto podría liberar directamente a la secreción de la PTH de su inhibición normal a cargo de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. La disminución en la concentración de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D podría, también, disminuir la absorción del calcio, y exacerbar la incapacidad intrínseca del intestino anciano para absorber el calcio de manera normal. En seguida, el hiperparatiroidismo secundario podría resultar de los efectos dobles de la insuficiencia en la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D sobre la glándula paratiroides y el intestino. Además, con la edad disminuye la capacidad de respuesta de la glándula paratiroides a la inhibición por el calcio. Por tanto, el hiperparatiroidismo de la senectud podría deberse a los efectos combinados de la edad sobre el riñón, el intestino y la propia glándula paratiroides.

La provisión de complementos dietéticos adecuados de vitamina D disminuirá la velocidad de la pérdida ósea concomitante con la edad y los protegerá contra fracturas. Esto sugiere que la menor absorción del calcio y el hiperparatiroidismo secundario tienen participaciones importantes en la patogénesis de la osteoporosis en el anciano. Sin embargo, la pérdida de hueso continúa después de la complementación con calcio, aunque a una

velocidad menor, y, por tanto, es probable que los cambios intrínsecos en el remodelamiento óseo también contribuyan a la osteoporosis senil, quizá por tener algo que ver con la menor respuesta osteoclástica a la resorción ósea osteoblástica en desarrollo.

En la osteoporosis secundaria asociada con la administración de glucocorticoides o con el alcoholismo, se presenta una notable disminución en las velocidades de la formación ósea y en las concentraciones de osteocalcina sérica. Es probable que los glucocorticoides produzcan un síndrome osteoporótico devastador debido a la rápida pérdida ósea resultante de la depresión franca en la formación ósea frente a una resorción ósea normal, o incluso aumentada.

La variante de la osteoporosis secundaria asociada con la inmovilidad es otro ejemplo de un estado de resolución ósea con notable desacoplamiento entre la formación y la resorción óseas, y se caracteriza por hipercalcemia y supresión de la PTH. Cuando las personas con un estado preexistente de gran remodelamiento óseo permanecen inmóviles (p. ej., adolescentes y pacientes con hipertiroidismo o enfermedad de Paget), la resorción ósea se puede acelerar lo suficiente para producir hipercalcemia.

### Manifestaciones clínicas

La osteoporosis permanece asintomática hasta que produce fracturas y deformidad. Las fracturas osteoporóticas típicas tienen lugar en la espalda, en la cadera y en la muñeca (fractura de Colles). En las mujeres, aumenta la incidencia de fracturas de muñeca en la menopausia y después permanecen relativamente estables en esta cifra aumentada con la edad. La incidencia de fracturas de cadera y vertebrales aumenta rápidamente con la edad en varones y en mujeres (figura 17-19). Los cuerpos vertebrales pueden aplastarse, lo cual resulta en la pérdida de la estatura, o pueden acunarse en sentido anterior y esto genera pérdida de estatura y xifosis. La xifosis dorsal de las mujeres ancianas ("joroba de la viuda") se debe al aplastamiento en forma de cuña de las vértebras dorsales. Las fracturas vertebrales pueden ser agudas y doloro-

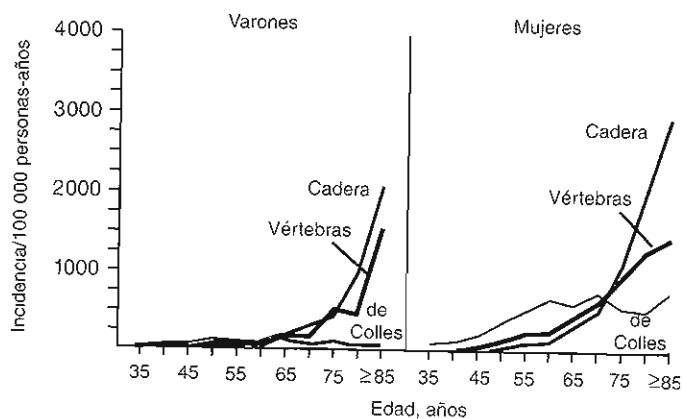


Figura 17-19. Tipos de fracturas vertebrales osteoporóticas. (Reproducido con autorización de Notelovitz M, Ware M: *Stand Tall: The Informed Women's Guide to Preventing Osteoporosis*, por Morris Notelovitz, MD, y Marsha Ware. Ilustración © 1982 por Triad Publishing Company.)

sas, o pueden presentarse de manera gradual y manifestarse sólo por la xifosis o la pérdida de estatura.

La peor complicación de la osteoporosis es por fractura de la cadera. Clásicamente, las fracturas de la cadera suceden en el anciano, con un aumento súbito en la incidencia en ambos sexos después de los 80 años de edad. Esto se debe a una variedad de factores, incluyendo la tendencia para un índice más lento de pérdida ósea en el hueso cortical que compone la cadera comparado con el hueso predominantemente trabecular de la columna. Los costos personal y social de la fractura de cadera son enormes. Un tercio de las mujeres estadounidenses que sobreviven más allá de los 80 años de edad padecerán una fractura de cadera. La mortalidad a los seis meses es de aproximadamente 20%, la mayor parte como resultado de las complicaciones por inmovilizar una persona frágil en una cama de hospital. Las complicaciones incluyen la embolia pulmonar y la neumonía. Aproximadamente 50% de la población anciana con una fractura de cadera nunca caminará libremente de nuevo. Los costos a largo plazo de la atención crónica de estas personas son una preocupación social importante.

El diagnóstico de osteoporosis algunas veces se hace radiográficamente, pero en general las radiografías son una mala herramienta diagnóstica. La radiografía de tórax pierde de 30 a 50% de los casos de osteoporosis vertebral, y si se sobreexpone puede dar lugar al diagnóstico de osteoporosis en alguien con una masa ósea normal. La mejor manera de diagnosticar la osteoporosis es mediante la medición cuantitativa de la densidad ósea. En la actualidad el método preferido consiste en la densitometría con rayos X de energía dual (DEXA), la cual utiliza una medición de la absorción fraccional de los fotones provenientes de una fuente de rayos X para cuantificar el contenido mineral del hueso. La técnica es precisa, rápida y relativamente barata. Entrega una cantidad de radiación considerablemente menor que una radiografía de tórax. La relación entre densidad ósea y riesgo de fractura es continua (p. ej., a menor densidad ósea, mayor el riesgo de fractura). La Organización Mundial de la Salud definió a la osteoporosis como un valor de densidad ósea de 2.5 de desviación estándar o más por debajo del valor normal de un adulto joven (p. ej., una calificación T de -2.5 o menos). Este corte se seleccionó con base en la observación de que 16% de las mujeres caucásicas posmenopáusicas de 50 años tendrá cifras de densidad en el hueso del cuello femoral de -2.5, y esta población tiene 16% de riesgo de fractura de cadera durante toda la vida. Sin embargo, se debe recordar que no hay un umbral para esta cifra y que las mediciones de la densidad ósea necesitan interpretarse con otros factores de riesgo de fractura como edad y propensión a las caídas. En la actualidad se están planeando las pautas para desarrollar estrategias usando tanto las cifras de densidad ósea como los factores clínicos de riesgo para determinar la probabilidad de fractura en 10 años de un individuo, para ser usado en la determinación de la necesidad de tratamiento, en lugar de un corte único en el umbral de la densidad ósea.

Además, no todo el riesgo para la fractura es captado por las mediciones de la densidad ósea porque la

fuerza del hueso es también una función de la calidad del hueso. La calidad del hueso depende de la microarquitectura del hueso, la fuerza mecánica sus propiedades materiales y la capacidad de éste para soportar el estrés. Puede ser sustancialmente diferente en dos personas con la misma densidad ósea. Como valorar la calidad ósea de manera no invasiva es un área bajo investigación activa.

Es improbable que las personas ancianas con osteoporosis presenten una fractura de cadera a menos que se caigan. Los factores de riesgo para la caída incluyen debilidad muscular, el deterioro de la visión, el deterioro del equilibrio, el consumo de sedantes; así como los factores ambientales como la necesidad de subir escaleras o acomodo de alfombras lisas, etc. Sin embargo, las estrategias para evitar las caídas son una parte importante del acercamiento al paciente osteoporótico.

La mayoría de las personas en riesgo de osteoporosis se beneficia con la complementación de calcio para una ingestión total de entre 1 200 a 1 500 mg/día aproximadamente. Esto se puede lograr con productos lácteos y otros alimentos ricos en calcio, con alimentos enriquecidos con calcio, o con complementos de calcio como el carbonato de calcio. La vitamina D se debe proporcionar en dosis apropiadas a la edad (400 a 600 UI/día). Los consumos de calcio y vitamina D recomendados en la actualidad se proporcionan en el cuadro 17-11. La complementación de calcio en las personas más jóvenes puede incrementar la masa ósea máxima y disminuir la pérdida ósea premenopáusica, pero no se ha determinado su significado óptimo en este grupo de edad. La reposición de estrógeno reduce la pérdida ósea, alivia los bochornos después de la menopausia y reduce el riesgo de fractura. Requiere el uso coincidente de progestina en las mujeres sin histerectomía para prevenir el cáncer endometrial y también aumenta el riesgo de cáncer mamario, evento vascular cerebral, infarto del miocardio y tromboembolia venosa. El perfil de efectos colaterales del estrógeno ha limitado su uso a tratamiento de corta duración en el momento de la menopausia, por lo general en mujeres que sufren bochornos. Otros medicamentos antirresortivos disponibles para el tratamiento de la osteoporosis incluyen alendronato, risendronato, ibandronato, ácido zolendróico, calcitonina y raloxifeno. Los primeros cuatro son bifosfonatos que inhiben directamente la resorción ósea osteoclástica. La calcitonina, cuando se administra de manera terapéutica, disminuye la resorción ósea y puede proteger contra la pérdida ósea y las fracturas vertebrales. El raloxifeno es un modificador selectivo de la respuesta al estrógeno que inhibe la resorción ósea como lo hace el estrógeno. El raloxifeno no induce cambios endometriales y tiene acciones antagónicas al estrógeno en las células mamarias, lo que en realidad puede disminuir la incidencia de carcinoma mamario. El único medicamento disponible en la actualidad que puede estimular la formación ósea es la hormona paratiroidea (PTH1-34) (teriparatida). En contraste con la resorción ósea causada por las elevaciones continuas en la PTH como sucede en el hiperparatiroidismo, una sola inyección diaria de PTH estimula la formación de hueso y, en menor grado, la resorción ósea, originando ganancias en la densidad ósea y disminución del riesgo de fractura.



## AUTOEVALUACIÓN

29. ¿En qué consiste la importancia relativa de los factores hereditarios respecto a los ambientales u hormonales como contribuyentes de la osteoporosis?
30. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la osteoporosis?
31. ¿En qué consisten los síntomas y los signos de la osteoporosis?
32. ¿Cuáles son los factores de riesgo para la fractura en un paciente con osteoporosis?
33. ¿Cuáles tratamientos pueden prevenir la pérdida ósea?

## OSTEOMALACIA

### Etiología

La osteomalacia se define como un defecto en la mineralización del hueso. Cuando se presenta en el joven, también afecta la mineralización del cartilago en la placa germinal, trastorno denominado raquitismo. La osteomalacia puede resultar de una deficiencia de vitamina D, una deficiencia de fosfato, una deficiencia hereditaria en la fosfatasa alcalina (hipofosfatasa), o de agentes con efectos adversos sobre el hueso (cuadro 17-12). Es sorprendente que la deficiencia dietética de calcio rara vez

produzca osteomalacia, si bien se han informado algunos casos.

La deficiencia de vitamina D se está volviendo más común en EUA debido a la disminución de exposición a la luz solar y a la limitación de las fuentes dietéticas de vitamina D. Los individuos de etnias de piel oscura son particularmente vulnerables porque tienen menos síntesis cutánea de vitamina D en respuesta a la luz solar. La leche enriquecida es la principal fuente alimenticia de vitamina D, pero a los 100 UI/taza de leche, puede ser difícil lograr la dosis de 200 a 600 UI/día de vitamina D. Algunos cereales y otros alimentos también se han enriquecido con vitamina D. Además del consumo deficiente, la insuficiencia de vitamina D puede ocasionar malabsorción de esta vitamina liposoluble. El raquitismo grave también se presenta como parte de dos trastornos hereditarios de la acción de la vitamina D: la deficiencia de la  $1\alpha$  hidroxilasa renal, en la cual la vitamina D no se convierte en la  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ ; y el defecto del receptor de vitamina D.

La insuficiencia del fosfato en la osteomalacia por lo general se debe a pérdida renal, adquirida o hereditaria, de dicho fosfato. Dos formas hereditarias de pérdida renal de fosfato son el raquitismo hipofosfatémico ligado a X y el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. La osteomalacia y la hipofosfatemia también pueden originarse por tumores que casi siempre son de origen mesenquimático y a menudo se localizan en la cabeza y cuello. Estos tumores se asocian con pérdida renal de fosfato y valores bajos de  $1,25\text{(OH)}_2\text{D}$ . Al final, esta situación conduce a osteomalacia. Hace poco se demostró que varios tumores producen un exceso de factor 23 de crecimiento de fibroblastos. Esta misma proteína también se encontró mutada en familias con raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante. Las familias con raquitismo hipofosfatémico ligado a X tienen mutaciones en el gen *PHEX*, que codifica una endopeptidasa. Durante mucho tiempo se pensó que esta endopeptidasa inactiva un supuesto factor con el nombre de "fosfatona". Se cree que la inactivación del gen *PHEX* intensifica la actividad *in vivo* de este factor regulador del fosfato.

Cuadro 17-12. Causas de osteomalacia

Deficiencia de vitamina D
Nutricional (poco común)
Malabsorción
Raquitismo hereditario dependiente de la vitamina D
Tipo I (deficiencia renal de $1\alpha$ hidroxilasa)
Tipo II (receptor de vitamina D ausente o defectuoso)
Deficiencia de fosfato
Pérdida renal de fosfato
Hipofosfatemia ligada a X
Raquitismo hipofosfatémico autonómico dominante
Síndrome de Fanconi
Acidosis tubular renal (tipo II)
Osteomalacia oncogénica (adquirida, asociada con tumores mesenquimatosos)
Antiácidos fijadores de fosfato
Deficiencia de fosfatasa alcalina: hipofosfatasa hereditaria
Tóxicas
Fluoruro
Aluminio (insuficiencia renal crónica)
Terapéutica con etidronato disódico
Antiácidos fijadores de fosfato
Insuficiencia renal crónica

### Patogénesis

La deficiencia de la vitamina D produce osteomalacia en etapas. En la etapa temprana, la disminución en la absorción del calcio causa hiperparatiroidismo secundario y evita la hipocalcemia al costo de incrementar la excreción renal de fosfato y dar lugar a hipofosfatemia. En las etapas tardías sobreviene la hipocalcemia y la hipofosfatemia evoluciona como consecuencia de los efectos combinados de la menor absorción y de la acción fosfatúrica de la PTH. La mala entrega de minerales al hueso (quizá acoplada con la ausencia de los efectos directos de la vitamina D sobre el hueso) deteriora la mineralización de la matriz ósea, pero los osteoblastos forman activamente matriz ósea. Por tanto, en las superficies formadoras de hueso se acumula la matriz sin mineralizar, u osteoide.

## Manifestaciones clínicas

Los pacientes con osteomalacia presentan dolor óseo, debilidad muscular y marcha con dificultad. Radiológicamente pueden demostrar osteopenia leve, pero la característica básica del trastorno consiste en las pseudofracturas: resorción ósea local con apariencia de una fractura no desplazada, de manera clásica en las ramas del pubis, las clavículas, o los omóplatos. En los niños con osteomalacia los huesos de la pierna están combados (osteomalacia significa "ablandamiento de los huesos"), las uniones costocondrales aumentan de tamaño ("rosario raquíptico") y las placas germinales se amplían y hacen irregulares, lo cual refleja el incremento en el cartilago sin mineralizar. Desde el punto de vista bioquímico, las características básicas de la osteomalacia por insuficiencia de vitamina D corresponden a la hipofosfatemia, al hiperparatiroidismo, a la hipocalcemia variable y a las disminuciones notables en el calcio urinario hasta menos de 50 mg/día. Disminuye la concentración de la 25-(OH)D, lo cual indica la disminución de las reservas corporales de la vitamina D. En la insuficiencia de la vitamina D y en otras variantes de la osteomalacia se incrementa la fosfatasa alcalina.

Aunque el trastorno puede sospecharse fuertemente con base en los datos clínicos, y los cambios bioquímicos resumidos antes son confirmatorios, un diagnóstico firme de osteomalacia necesita la apariencia radiográfica del raquitismo o de las pseudofracturas, o cualquier biopsia de hueso. En la biopsia ósea para una histomorfometría cuantitativa aparece engrosamiento del osteoide y se encuentra una disminución en la velocidad de mineralización. En los pacientes con pérdida renal del fosfato, el tratamiento con vitamina D o mediante la reposición agresiva del fosfato revertirá la osteomalacia o curará el raquitismo.



### AUTOEVALUACIÓN

34. ¿En qué consisten las causas de la osteomalacia?
35. ¿Cuáles son las dos etapas en la producción de osteomalacia por insuficiencia de vitamina D?
36. ¿En qué consisten los síntomas y los signos de la osteomalacia?



### CASOS CLÍNICOS

(Véanse las respuestas en el Capítulo 25)

Eva M. Aagaard, MD

#### CASO 59

Una mujer de 56 años de edad acude con su médico de atención primaria y se queja de fatiga progresiva,

debilidad y dolor óseo difuso. Dice que sus síntomas han empeorado en los últimos dos meses. Los antecedentes médicos notables incluyen hipertensión bien controlada y litiasis renal recurrente. La exploración física no muestra datos anormales. El nivel sérico de calcio es elevado.

#### Preguntas

- A. ¿Cuáles son algunas de las causas frecuentes de hipercalcemia? ¿Cuál sospecha en esta paciente y por qué?
- B. ¿Cuál es la patogénesis del hiperparatiroidismo primario? ¿Cuáles son los genes implicados?
- C. ¿Cómo establecería el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario?

#### CASO 60

Un varón de 69 años de edad acude con su médico de atención primaria por quejarse de fatiga, náuseas, debilidad y dolor óseo difuso. Declara que sus síntomas se han intensificado en los últimos dos meses. Además, en ese mismo periodo, ha perdido cerca de 6.8 kg de peso corporal. Lo acompaña su esposa y ella refiere que su esposo parece cada vez más confundido. Sus antecedentes médicos importantes son hipertensión bien controlada y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tiene antecedente de fumar 100 cajetillas al año. En la exploración física, se observa paciente delgado, con apariencia de enfermo crónico. Los signos vitales muestran presión arterial de 120/85 mm Hg, frecuencia cardíaca de 98 lpm y frecuencia respiratoria de 16 por minuto. En los campos pulmonares se escucha prolongación de la fase espiratoria con ligeras sibilancias espiratorias. Los ruidos respiratorios están disminuidos en la base del pulmón izquierdo. El resto de la exploración no muestra alteraciones. El nivel sérico de calcio es muy elevado. Se sospecha hipercalcemia secundaria a un tumor maligno.

#### Preguntas

- A. ¿Cuáles son los tumores que causan hipercalcemia con frecuencia? ¿Cuál es el más probable en este paciente?
- B. ¿Cómo esperaría que fuera el nivel sérico de PTHrP? ¿Y el nivel sérico de PTHrP? ¿Por qué?
- C. ¿En qué forma la secreción de PTHrP causa hipercalcemia?

#### CASO 61

Una mujer de 32 años de edad se presenta a la sala de urgencias por espasmos involuntarios en la mano. Declara que mientras doblaba la ropa limpia presento



un espasmo súbito e intenso en la mano derecha que dejó sus dedos flexionados. El espasmo fue muy doloroso y duró varios minutos, pero se resolvió en forma espontánea. Tiene un embarazo de seis meses. El antecedente médico notable es un tumor tiroideo que se trató con tiroidectomía hace tres años. Toma hormona tiroidea sintética y un multivitamínico prenatal. No tiene antecedentes familiares llamativos. En la exploración física se observan signos positivos de Chvostek y de Trousseau, por lo demás es normal. El nivel sérico de calcio es bajo. Se sospecha hiperparatiroidismo como complicación de la operación tiroidea.

### Preguntas

- ¿Cuál es el mecanismo por el cual la operación tiroidea puede ocasionar hipercalcemia? ¿Por qué presenta síntomas hasta ahora?
- ¿Cuáles son los signos de Chvostek y de Trousseau? ¿Qué representa cada uno?
- ¿Cómo esperaría que estuviera el nivel sérico de fosfato en esta paciente? ¿Y el nivel de PTH? ¿Por qué?

### CASO 62

Una mujer de 23 años de edad se presenta con su médico de atención primaria por diarrea. Ella describe la diarrea como profusa y acuosa, y se ha hecho cada vez más grave en los últimos dos meses. Las evacuaciones no contienen sangre ni son de color negro. El problema no se agrava con alimentos ni se acompaña de fiebre, escalofrío, transpiración, náuseas o vómito. En la revisión por sistemas, ha perdido 2.5 kg en los últimos tres meses. También presenta rubor ocasional. Niega antecedentes familiares importantes. En la exploración física se observa una mujer caucásica delgada, sin sufrimiento agudo. No tiene fiebre, la presión arterial es de 100/60 mm Hg, la frecuencia cardíaca es de 100 lpm y la frecuencia respiratoria de 14 por minuto. La exploración de la cabeza no muestra datos anormales. El examen del cuello revela nódulos duros bilaterales en la tiroides, un nódulo central de 2 cm en el polo superior derecho y otro de 1.5 cm en el polo superior izquierdo. Se localiza un ganglio linfático firme de 1 cm en la cadena cervical anterior derecha. Los campos pulmonares están limpios. El examen cardíaco muestra taquicardia ligera con ritmo regular y sin ruidos adicionales. En el abdomen se escuchan ruidos intestinales hiperactivos, pero es blando, sin hipersensibilidad, distensión ni masas. La exploración de la piel no muestra exantemas. Se sospecha carcinoma medular de la tiroides.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa de la diarrea de esta paciente? ¿Y del rubor?

- ¿Cómo establecería el diagnóstico de carcinoma medular de la tiroides?
- ¿Qué otras pruebas desearía solicitar? ¿Por qué?

### CASO 63

Una mujer de 72 años de edad se presenta a la sala de urgencias después de caerse en su casa. Se resbaló por agua derramada en el piso de la cocina. No pudo levantarse después y la encontró su hijo en el piso de la cocina al regresar del trabajo. Se queja de dolor intenso en la cadera derecha. En la exploración se observa equimosis sobre la cadera derecha. El rango de movimiento de su cadera derecha está muy disminuido, con dolor tanto para la rotación interna como para la rotación externa. La radiografía revela fractura de la cadera y probable osteopenia marcada. El cuadro origina la sospecha de osteoporosis.

### Preguntas

- ¿Cuáles son algunas causas importantes de la osteoporosis?
- ¿Cuáles son las causas probables de osteoporosis en esta paciente y la patogénesis subyacente de cada una?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo para las fracturas en pacientes con osteoporosis?
- ¿Cuáles son las complicaciones comunes de las fracturas de cadera?
- ¿Cuáles tratamientos están disponibles para prevenir la pérdida ósea?

### CASO 64

Una mujer de 93 años de edad llega a la sala de urgencias en una ambulancia por "falta de progreso". Ese día, su hija intentaba rodarla para limpiarla y la paciente se cayó de la cama al piso. No han podido pagar los medicamentos durante varios meses. Durante muchos meses, la paciente ha comido sólo consomé por la dificultad para masticar y deglutir. En la exploración, se observa pálida, con obesidad central, desgaste de las extremidades y contracturas en flexión de las extremidades superior e inferior derecha. En el examen de la cabeza y cuello se observa atrofia temporal, caída facial derecha, conjuntivas pálidas y membranas secas. Los campos pulmonares se escuchan limpios. El dato notable en el examen cardíaco es un galope  $S_4$ . La paciente gime cuando se palpan sus extremidades. El laboratorio refiere hipocalcemia, hipofosfatemia y aumento en la fosfatasa alcalina. Las radiografías de la pelvis muestran osteopenia y "seudofractura" de las ramas del pubis. Se sospecha osteomalacia.

**Preguntas**

A. ¿Cuáles son las causas de la osteomalacia? ¿Cuál sospecha en esta paciente? ¿Por qué?

B. ¿Cuál es la patogénesis de la osteomalacia en esta paciente?

C. ¿Qué esperarías encontrar si se toma una biopsia de hueso para realizar histomorfometría cuantitativa?

**REFERENCIAS****Hueso en general y metabolismos mineral y de la vitamina D**

Bilezikian JP *et al.*: The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts 2nd ed. Academic Press, 2001.

Blumsohn A: What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13:397.

Bringhurst FR *et al.*: Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Larsen PR *et al.* (editors). Saunders, 2003.

Hollick MF: Vitamin D: Importante in the prevention of cancers, type I diabetes, Herat disease and osteoporosis *Am J Clin Nutr* 2004;79:362.

Schiavi SC, Kumar R: The phosphatase pathway New insights in phosphate homeostasis. *Kid Int* 2004;65:1

Stewart AF: Hyperparathyroidism, humoral hypercalcemia of malignancy, and the anabolic actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein on the skeleton. *J Bone Miner Res* 2003;17:758.

Strewler GJ: Humoral manifestations of malignancy. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Larsen RP *et al.* (editors). Saunders, 2003.

Thakker RV: Genetics of endocrine and metabolic disorders Parathyroid. *Rev Endo Metab Dis* 2004;5:37.

**Hiperparatiroidismo**

Bilezikian JP: Primary hyperparathyroidism. When to observe and when to operate. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:465.

Carpten JD *et al.*: *HRPT2*, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Gen* 2002; 32:676.

Crabtree JS *et al.*: A mouse model of multiple endocrine neoplasia, type 1, develops multiple tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:1118.

Imanishi Y *et al.*: Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest* 2001;107:1093.

Karges W *et al.*: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000;108:334

Martin KJ *et al.*: Diagnosis, assessment, and treatment of bone turn-over abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kid Dis* 2004;43:558.

Martin KJ *et al.*: Parathyroid hormone: New assays, new receptors. *Semin Nephrol* 2004;24:3.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863.

Pannett AA *et al.*: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) germline mutations in familial isolated primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:639.

Schussheim DH *et al.*: Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12:173.

Shattuck TM *et al.*: Somatic and germ-line mutations of the *HRPT2* gene in sporadic parathyroid carcinoma. *N Engl J Med* 2003;349:1722.

Silver J: Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 5):2.

Silverberg SJ: Natural history of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:451.

Strewler GJ: Medical approaches to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:523.

Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:541.

**Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (benigna) e hiperparatiroidismo neonatal primario grave**

Brown EM: Familial hypocalciuric hypercalcemia and other disorders with resistance to extracellular calcium. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:503.

Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signaling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:530.

Pallais JC *et al.*: Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to auto-antibodies against the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 2004;351:362.

**Hipercalcemia de neoplasia**

Barille-Nion S, Bataille R: New insights in myeloma-induced osteolysis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1463.

Body JJ: Current and future directions in medical therapy of hypercalcemia. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):3054.

Goltzman D: Osteolysis and cancer. *J Clin Invest* 2001; 107:1219

Ralston SH *et al.*: Medical management of hypercalcemia. *Cancer Tissue Int* 2004;74:1.

**Hiperparatiroidismo e hipercalcemia**

Bastepe M, Juppner H: Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:569.

Ding C *et al.*: Familial isolated hypoparathyroidism caused by a mutation in the gene for the transcription factor GCMB. *J Clin Invest* 2001;108:1215.

- Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:20.
- Goswami R *et al.*: Prevalence of calcium sensing receptor autoantibodies in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;150:9.
- Kifor O *et al.*: Activating antibodies to the calcium-sensing receptor in two patients with autoimmune hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:548.
- Levine MA *et al.*: Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Rev* 2003;60(suppl 3):87.
- Liston A *et al.*: AIRE regulates negative selection of organ-specific T cell. *Nat Immunol* 2003;4:350.
- Perheentupa J: APS/APECED: The clinical disease and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:295.
- Schatz DA, Winter WE: Autoimmune polyglandular syndrome II. Clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31:339.
- Soderbergh A *et al.*: Prevalence and clinical associations of 10 defined autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:557.
- Thakker RV: Genetic development in hypoparathyroidism. *Lancet* 2001;357:974.
- Fiechtner JJ: Hip fracture prevention. Drug therapies and lifestyle modifications that can reduce risk. *Postgrad Med* 2003;114:22.
- Hofbauer LC *et al.*: The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2.
- Neer RM *et al.*: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434.
- Olszynski WP *et al.*: Osteoporosis in men: Epidemiology, diagnosis, prevention, and treatment. *Clin Ther* 2004;26:15.
- Orwoll ES, Bliziores M (editors): *Osteoporosis: Pathophysiology and Clinical Management*. Humana Press, 2003.
- Rosen CJ, Bilezikian JP: Clinical review 123: anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:957.
- Tannirandorn P, Epstein S: Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000;11:637.
- U.S. Department of Health and Human Services. *Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. <http://www.surgeongeneral.gov/library>

## Carcinoma medular de la tiroides

- Alsanea O, Clark OH: Familial thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2001;13:44.
- Gertner ME, Kebebew E: Multiple endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5:315.
- Jhiang SM: The RET protooncogene in human cancers. *Oncogene* 2000;19:5590.
- Lee NC, Norton JA: Multiple endocrine neoplasia type 2B-genetic basis and clinical expression. *Surg Oncol* 2000;9:111.
- Massoll N, Mazzaferrri EL: Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004;24:49.

## Osteoporosis

- Altcorn D, Vokes T: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 2001;285:1415.
- Brown SA, Rosen CJ: Osteoporosis. *Med Clin North Am* 2003;87:1039.
- Abrams SA: Nutritional rickets: An old disease returns. *Nutr Rev* 2002;60:111.
- Brame LA *et al.*: Renal phosphate wasting disorders. Clinical features and pathogenesis. *Semin Nephrol* 2004;24:39.
- Chesney RW: Vitami D deficiency and rickets. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:145.
- Clark BL *et al.*: Osteomalacia associated with adult Franconi's syndrome: Clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol* 1995;43:479.
- Kumar R: New insights into phosphate homeostasis: Fibroblast growth factor 23 and frizzled-related protein-4 are phosphaturic factors derived from tumors associated with osteomalacia. *Curr Opin Nephrol* 2002;11:547.
- Wharton B, Bishop N: Rickets. *Lancet* 2003;362:1389.
- White *et al.*: The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:494.

## Osteomalacia

1. ¿Qué porcentaje de los niños con deficiencia de vitamina D desarrollan rickets? ¿Qué porcentaje de los adultos con deficiencia de vitamina D desarrollan osteomalacia?
2. Describe la organización estructural y funcional de un osteocito de los osteocitos.

## FISIOLOGÍA

### 1. INSULINA

#### Síntesis y metabolismo

La insulina es una proteína sintetizada por dos cadenas peptídicas,  $\alpha$  y  $\beta$ , sintetizada mediante dos genes separados, *INS1* y *INS2*, en el precursor de la proinsulina.

# Trastornos del páncreas endocrino

Janet L. Funk, MD

La insulina y el glucagón, las hormonas cruciales que organizan el almacenamiento y la utilización del energético, se producen en las células de los islotes del páncreas. Las células de los islotes se distribuyen en racimos en la totalidad del páncreas exocrino. Tomadas en conjunto, forman el páncreas endocrino. La diabetes mellitus, trastorno heterogéneo que afecta a 8% de la población en EUA y casi 20% de las personas entre 65 y 74 años de edad, es la enfermedad más frecuente asociada con los trastornos en la secreción hormonal del páncreas endocrino. Son menos frecuentes los tumores pancreáticos secretores de cantidades excesivas de hormonas específicas de la célula del islote, pero la presentación clínica de estos tumores subestima las importantes participaciones reguladoras de cada una de las hormonas secretadas por el páncreas endocrino.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS

### ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

El páncreas endocrino está compuesto de grupos de células denominados islotes de Langerhans, distribuidos en todo el páncreas exocrino. En el páncreas humano existe más de 1 000 000 de islotes, muchos de los cuales contienen varios cientos de células. El páncreas endocrino tiene una gran capacidad de reserva; se deben perder más de 70% de las células B antes de que tenga lugar la disfunción. En los islotes existen cuatro tipos de células, cada uno de los cuales elabora un producto importante y diferente (cuadro 18-1). Las células B (células  $\beta$ ) secretoras de insulina se localizan en la porción central de los islotes y son el tipo celular predominante (80% de las células) (figura 18-1). Las células A secretoras de glucagón (20% de las células del islote) se localizan sobre todo en la periferia. Las células D, secretoras de somatostatina, se localizan entre estos dos tipos celulares y son pocas. Las células F (o células PP) secretoras de polipéptido pancreático se localizan sobre todo en los islotes del

lóbulo posterior de la cabeza pancreática, región embriónariamente proveniente de la yema ventral, en lugar de la dorsal, y por lo mismo estas células reciben un suministro sanguíneo diferente.

Los islotes están más vascularizados que los tejidos del páncreas exocrino. Se estima que el flujo sanguíneo procede a partir del centro del islote hacia la periferia, y, por tanto, permite que la insulina producida por las células B centrales inhiba la liberación del glucagón por las células A periféricas. A continuación la sangre proveniente de los islotes desemboca en la vena porta hepática. Por tanto, los productos secretores de la célula del islote pasan directamente al hígado, sitio importante de acción del glucagón y la insulina, antes de pasar a la circulación sistémica.

Los islotes también están muy inervados. Los axones simpáticos y parasimpáticos ingresan a los islotes y contactan directamente a las células o terminan en el espacio intersticial entre las células. La regulación neural de la liberación hormonal por la célula del islote, directamente a través de las fibras simpáticas e indirectamente mediante la estimulación de la liberación de las catecolaminas por la médula suprarrenal, tiene una participación crucial en la homeostasia de la glucosa durante el estrés.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Qué porcentaje de los islotes debe perderse antes de que se manifieste la disfunción pancreática endocrina?
2. Describir la organización histológica y vascular de un islote de Langerhans.

### FISIOLOGÍA

#### 1. INSULINA

#### Síntesis y metabolismo

La insulina es una proteína compuesta por dos cadenas peptídicas (cadenas A y B) conectadas mediante dos enlaces disulfuro (figura 18-2). El precursor de la insulina,

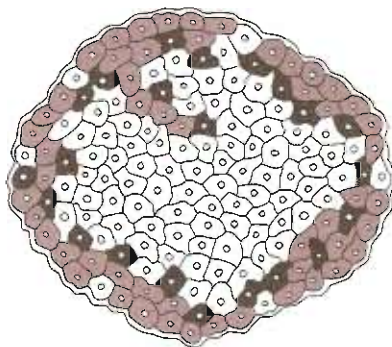
**Cuadro 18-1. Tipos celulares en los islotes pancreáticos de langerhans<sup>1</sup>**

Tipos de célula	Productos de secreción
Célula A (α)	Glucagón, proglucagón, péptidos parecidos al glucagón (GLP)
Célula B (β)	Insulina, péptido C, proinsulina, amilina, ácido γ aminobutírico (GABA)
Célula D (δ)	Somatostatina
Célula F (célula PP)	Polipéptido pancreático

Modificado y reproducido con autorización de Greenspan FS, Baxter JD: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004. Appleton & Lange, 1994; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

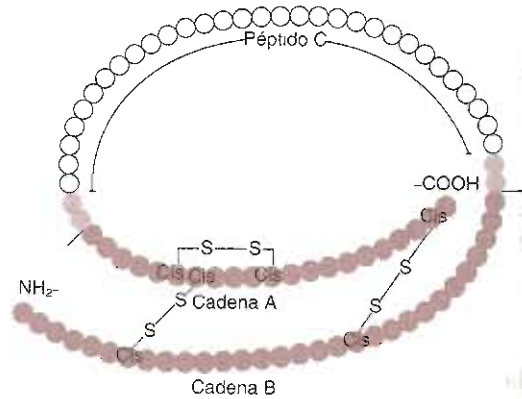
La proinsulina (PM 11 500), se sintetiza en los ribosomas e ingresa al retículo endoplásmico de la célula B y en éste es rápidamente dividido por enzimas microsómicas para formar la proinsulina (PM 9 000). La proinsulina, que consta de las cadenas A y B unidas por un péptido C de 31 aminoácidos, se transporta al aparato de Golgi y en éste se deposita en vesículas secretoras. Durante su estancia en la vesícula secretora la proinsulina se divide en dos sitios para formar la insulina (51 aminoácidos; PM 5 808) y el fragmento biológicamente inactivo correspondiente al péptido C (figura 18-2). Por tanto, la secreción de insulina se acompaña de la secreción equimolar del péptido C y también de cantidades pequeñas de proinsulina que escapan a la división.

La insulina humana sólo difiere en 1 o 3 aminoácidos de las insulinas porcina y vacuna, respectivamente. Las preparaciones de estas hormonas se utilizaron para el tratamiento de la diabetes antes de la disponibilidad



Células A (α) Glucagón  
 Células D (δ) Somatostatina  
 Células B (β) Insulina

**Figura 18-1.** Esquema de un islote pancreático normal de rata para mostrar las interrelaciones topográficas de los principales tipos celulares. (Reproducida con autorización de Orci L, Unger RH: Functional subdivision of islets of Langerhans and possible role of D cells. *Lancet* 1975;2:1243.)



**Figura 18-2.** La secuencia de los aminoácidos y la estructura covalente de la proinsulina humana. Enzimas convertidoras, separan el péptido de la insulina (residuos coloreados). (Modificada de Kahn PO, Jordan RM [editores]: *Clinical Endocrinology*. Wiley, 1986.)

de insulina recombinante humana. La insulina tiene una vida media en la circulación de 3 a 5 min y se cataboliza en el hígado y en el riñón. El hígado cataboliza aproximadamente 50% de la insulina en el primer paso a través de este órgano después de su liberación en la vena porta desde el páncreas, a diferencia del péptido C y la proinsulina que se catabolizan sólo en el riñón y, por tanto, poseen vidas medias 3 o 4 veces mayores que la propia insulina.

**Regulación de la secreción**

La glucosa es el inductor fisiológico primario de la liberación de insulina (figura 18-3). La glucosa ingresa a las células B por medio de proteínas transportadoras de glucosa, que están en exceso y permiten el transporte bidireccional de glucosa, creando de este modo un equilibrio entre las concentraciones extracelulares e intracelulares de glucosa. Se estima que, una vez en la célula, es el metabolismo de la glucosa, más que la glucosa en sí, lo que estimula la secreción de la insulina. La glucocinasa, una enzima con escasa afinidad por la glucosa y cuya actividad está regulada por la misma glucosa, controla la primera etapa en el metabolismo de la glucosa: la fosforilación de la glucosa para formar glucosa-6-fosfato. Se cree que esta enzima puede funcionar como el sensor de la glucosa en las células B. A continuación, los factores de acoplamiento metabólico producidos en la vía del metabolismo de la glucosa, como el ATP, inhiben la salida del K<sup>+</sup> de la célula B. Esto despolariza la célula y permite el ingreso del Ca<sup>2+</sup>, lo cual desencadena la exocitosis de los gránulos con insulina.

Si bien la glucosa es el estimulante más potente de la liberación de la insulina, otros factores, como los aminoácidos ingeridos en una comida o la estimulación vagal, también pueden producir dicha liberación (cuadro 18-2). También es posible inducir la secreción de la insulina inducida por la glucosa mediante varias hormonas entéricas como el péptido 1 glucagonoide (GLP1). La

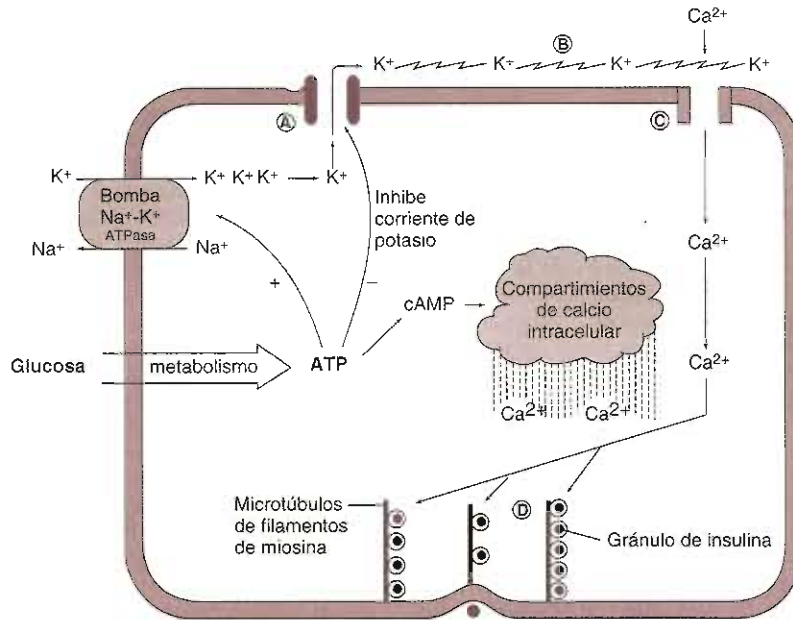


Figura 18-3. Diagrama de la liberación, a partir de la célula B, de insulina estimulada por la glucosa. La salida del potasio (K<sup>+</sup>) (A) polariza la membrana de la célula B y evita el ingreso del Ca<sup>2+</sup> al cerrar un canal del Ca<sup>2+</sup> dependiente de voltaje (B). Con la captación de la glucosa por las células B, se estima que el metabolismo de la glucosa inhibe la salida del K<sup>+</sup>, lo cual despolariza la célula y permite el ingreso del Ca<sup>2+</sup> (C). El Ca<sup>2+</sup> estimula la secreción de las vesículas con insulina (D). ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardiner DG. En: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Cuadro 18-2. Regulación de la liberación de hormonas por las células de los islotes

	Célula B Liberación de insulina	Célula D Liberación de somatostatina	Célula A Liberación de glucagón
<b>Nutrientos</b>			
Glucosa	↑	↑	↓
Aminoácidos	↑	↑	↑
Ácidos grasos	-	-	↓
Cetonas	-	-	↓
<b>Hormonas</b>			
Hormonas entéricas	↑	↑	↑
Insulina	↓	↓?	↓
GABA	-	-	↓
Somatostatina	↓	↓	↓
Glucagón	↑	↑	-
Cortisol	-	-	↑
Catecolaminas	↓	-	↑
	(α adrenérgica)		(β adrenérgica)
<b>Nerviosas</b>			
Vagal	↑	-	↑
β adrenérgica	↑	-	↑
α adrenérgica	↓	-	↓

Clave: ↑ = aumento; ↓ = disminución; - = sin efecto o efecto no conocido.

catecolaminas y la somatostatina inhiben la secreción de la insulina.

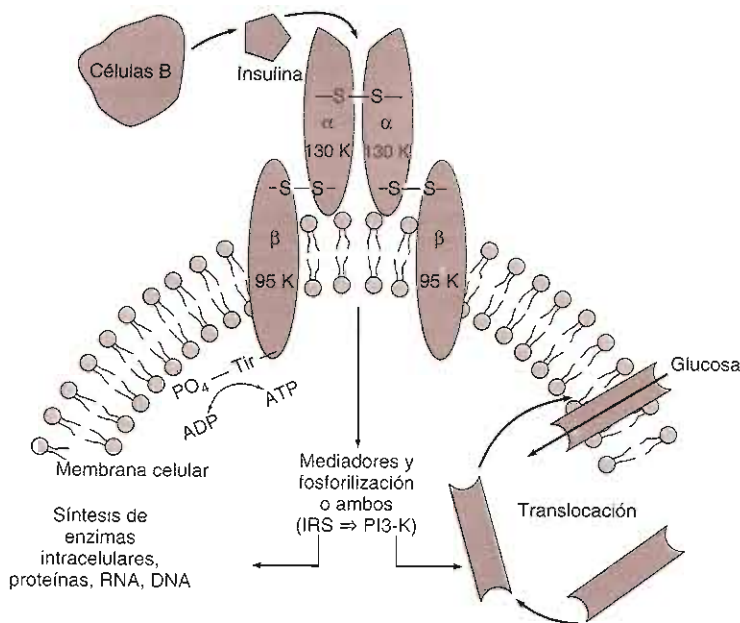
### Mecanismo de acción

La insulina ejerce su efecto al unirse a los receptores de insulina presentes en la superficie de las células blanco (figura 18-4). Los receptores de insulina están presentes en el hígado, el músculo y la grasa; los tejidos sensibles a la insulina típicamente son responsables de la homeostasia del energético. Además, la insulina puede mediar otros efectos en varios tejidos blanco no clásicos como el ovario, vía la interacción con los receptores de insulina o mediante reacción cruzada con los receptores del factor 1 insulinoide del crecimiento (IGF-1). El enlace de la insulina a su receptor produce la activación de una región de tirosina cinasa en el propio receptor y la autofosforilación de una red de proteínas de unión (sustratos del receptor de insulina (IRS) que implican y amplifican las moléculas señaladoras en sentido descendente, ocasionando finalmente los efectos biológicos de la insulina (p. ej., el sustrato 1 del receptor de la insulina), que finalmente median los cambios en las proteínas responsables de los efectos biológicos de la insulina (p. ej., translocación del transportador de glucosa GLUT 4 a la membrana plasmática del músculo y las células grasas).

### Efectos

La insulina tiene una participación importante en la homeostasia de la energía (cuadro 18-3). Esta hormona media los cambios en el metabolismo del energético a través de los efectos que produce en tres tejidos principales: hígado, músculo y grasa. En estos tejidos la insulina promueve el almacenamiento de energía (anabolismo) y evita el desdoblamiento y la liberación de energía ya almacenada (catabolismo). La falta completa de insulina es incompatible con la vida, y lo mismo sucede con el exceso de insulina.

En el hígado la insulina promueve el almacenamiento de energía al estimular la síntesis y el almacenamiento del glucógeno. La insulina inhibe la liberación hepática de glucosa al inhibir la gluconeogénesis (síntesis de glucosa) y la glucogenólisis (desdoblamiento del glucógeno). Al estimular también la glucólisis (metabolismo de la glucosa a piruvato), la insulina promueve la formación de precursores para la síntesis de los ácidos grasos. Además, la insulina estimula la lipogénesis y esto da origen a un incremento en la síntesis de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), partículas que fijan los triglicéridos al tejido graso para el almacenamiento de éstos. La insulina también inhibe la oxidación de los ácidos grasos y la producción de cuerpos cetónicos (cetogénesis), un



**Figura 18-4.** Modelo del receptor de la insulina. El receptor de la insulina está compuesto por dos subunidades  $\alpha$  y dos  $\beta$  unidas por puentes disulfuro. El enlace de la insulina a la subunidad  $\alpha$  extracelular activa la tirosina cinasa presente en el dominio citoplásmico de la subunidad  $\beta$ . La cinasa activada autofosforila residuos específicos de tirosina en la subunidad  $\beta$ . La activación de la cinasa constituye la etapa inicial crucial en la cascada de eventos que da lugar a los efectos biológicos de la insulina, la mayor parte de los efectos metabólicos del complejo del receptor de insulina, incluyendo la translocación de GLUT 4 a la superficie celular, están mediadas por la vía iniciada por la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRSs), el cual entonces activa la fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3 K). ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. (Reproducida con autorización de Rifkin H, Porte D Jr. En: *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, 4th ed. Elsevier, 1990.)

Cuadro 18-3. Regulación hormonal de la homeostasis de energéticos

	Insulina	Soma- tostatina	Glucagón	Cateco- laminas	Cortisol	Hormona del cre- cimiento
<b>HIGADO</b>						
<b>Almacenamiento energético</b>						
Glucogénesis	↑		↓			
Síntesis de lípidos	↑		↓			
<b>Caída o baja energética</b>						
Glucogenólisis	↓		↑	↑		↑
Gluconeogénesis	↓		↑	↑	↑	↑
Oxidación de ácidos grasos o cetogénesis	↓		↑			
<b>RIÑONES</b>						
<b>Caída o baja energética</b>						
Gluconeogénesis	↓			↑		
<b>MÚSCULO</b>						
<b>Almacenamiento energético</b>						
Captación de glucosa o glucogénesis	↑			↓	↓	↓
<b>Caída o baja energética</b>						
Catabolismo proteínico	↓				↑	
<b>TEJIDO ADIPOSO</b>						
<b>Almacenamiento energético</b>						
Lipólisis de lipoproteínas	↑					
Esterificación de ácidos grasos	↑					
<b>Caída o baja energética</b>						
Lipólisis de grasa almacenada	↓			↑	↑	↑
<b>PÁNCREAS</b>						
<b>Secreción de</b>						
Insulina (células B)	↓	↓	↑	↓		
Glucagón (células A)	↓	↓		↑	↑	↑
Somatostatina (células D)	(↓?)	↓	↑			

Clave: ↑ = aumento; ↓ = disminución.

energético opcional producido sólo en el hígado que puede utilizar el encéfalo cuando no dispone de glucosa.

Aunque la captación hepática de la glucosa no es regulada por la insulina, ésta estimula las captaciones de la glucosa que tienen lugar en el músculo y en la grasa, al dar lugar a la translocación hacia la superficie de estas células de un transportador de glucosa sensible a la insulina (GLUT-4). La captación de la glucosa por el músculo explica una gran parte de 85% la utilización de la glucosa estimulada por insulina. En el músculo, la insulina promueve el almacenamiento de la glucosa al estimular la síntesis del glucógeno e inhibir el catabolismo de éste. La insulina también estimula la síntesis proteínica en el músculo.

La insulina estimula el almacenamiento de grasa al estimular la lipoproteína lipasa, la enzima que hidroliza los ácidos grasos, los triglicéridos acarreados en las VLDL y en otras lipoproteínas abundantes en triglicéridos; en seguida las células grasas pueden captar los ácidos grasos. El incremento en la captación de la glucosa producido por la regulación positiva del transportador GLUT-4 también ayuda al almacenamiento de la grasa, ya que aumenta las concentraciones del glicerol-fosfato, un sustra-

to en la esterificación de los ácidos grasos libres que tienden a almacenarse como triglicéridos. En las células grasas la insulina también inhibe la lipólisis y evita la liberación de ácidos grasos, un sustrato potencial para la síntesis hepática de cuerpos cetónicos. La insulina ejerce este efecto al disminuir la actividad de la hormona sensible a lipasa, la enzima que hidroliza los triglicéridos almacenados en ácidos grasos libres. En conjunto, estos cambios resultan en un incremento del almacenamiento de grasa.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consisten las diferencias entre las insulinas humana, porcina y vacuna?
- ¿Cuál es la vida media de la insulina? ¿Cómo se cataboliza y cuál es el porcentaje extraído durante su primer paso a través del hígado?
- ¿Cuál es la diferencia entre las vidas medias del péptido C y de la proinsulina con relación a la correspondiente a la insulina?



6. Enlistar las principales sustancias estimuladoras de la secreción de la insulina.
7. ¿Cuáles son las características del transportador de glucosa de la célula B que permiten a los valores de glucosa intracelular igualar los del espacio extracelular?
8. ¿Cuál es el probable "sensor de la glucosa" en la célula B?
9. ¿Cuáles son los principales inhibidores de la secreción de insulina?
10. ¿En qué consisten las consideraciones actuales sobre los mecanismos de acción de la insulina?
11. ¿Cuáles tejidos dependen de la insulina para la captación de la glucosa?
12. ¿En qué consisten los tres mecanismos mediante los cuales la insulina estimula el almacenamiento de grasa?

## 2. GLUCAGÓN

### Síntesis y metabolismo

El glucagón, un péptido de 29 aminoácidos, se produce en las células A del páncreas mediante el procesamiento proteolítico del proglucagón, una proteína precursora más grande. El proglucagón se encuentra en el intestino y en el encéfalo, además del páncreas. Sin embargo, en tanto que el glucagón es el principal metabolito bioactivo producido en la célula A pancreática, en el intestino la proteína se procesa de manera diferente y en respuesta a una comida se producen el péptido 1 glucagonoide (GLP-1) y otros péptidos (figura 18-5). Este procesamiento específico de tejido genera dos péptidos con efectos opuestos sobre el metabolismo de los carbohidratos: el glucagón pancreático se opone a los efectos de la insulina, mientras que GLP-1 actúa como una incretina, un péptido derivado del intestino que aumenta la secreción de insulina estimulada por glucosa. Los análogos de acción prolongada de GLP-1, que también estimulan la proliferación de células B y aumentan la masa de cé-

lulas B, se están estudiando en la actualidad para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La vida media del glucagón en la circulación es de 3 a 6 min. El glucagón, igual que la insulina, se metaboliza en el hígado y en los riñones. Sin embargo, el hígado aporta sólo 25% de la depuración del glucagón.

### Regulación de la secreción

A diferencia de la estimulación de la secreción de la insulina por la glucosa, este azúcar inhibe la secreción del glucagón (cuadro 18-2). Se desconoce si la glucosa tiene un efecto inhibitorio directo sobre la célula A, o si este efecto se media por las estimulaciones ejercidas por la insulina y la somatostatina sobre las células B y D. También se considera que otro producto secretor de la célula B, el ácido  $\gamma$  aminobutírico (GABA), inhibe la liberación de glucagón. La secreción de glucagón se estimula, igual que la insulina, con los aminoácidos, una característica reguladora importante en el metabolismo de los alimentos proteínicos. En un sentido opuesto, los ácidos grasos y las cetonas inhiben la secreción del glucagón. Las hormonas contrarreguladoras como las catecolaminas (por medio de un efecto predominantemente  $\beta$  adrenérgico) y el cortisol estimulan la liberación del glucagón.

### Mecanismo de acción

El hígado es el principal órgano blanco de la acción del glucagón. Éste se une a un receptor presente en la superficie celular de los hepatocitos. El enlace del glucagón promueve la interacción del receptor con una proteína G estimulante, la cual, a su vez, activa la adenililo ciclasa. El cAMP generado por la adenililo ciclasa activa la proteína cinasa A y ésta, en seguida, fosforila las enzimas responsables de la actividad biológica del glucagón en el hígado. También se dispone de alguna evidencia respecto a que el receptor para glucagón puede actuar por medio de un mecanismo independiente de la adenililo ciclasa mediante la estimulación de la fosfolipasa C.

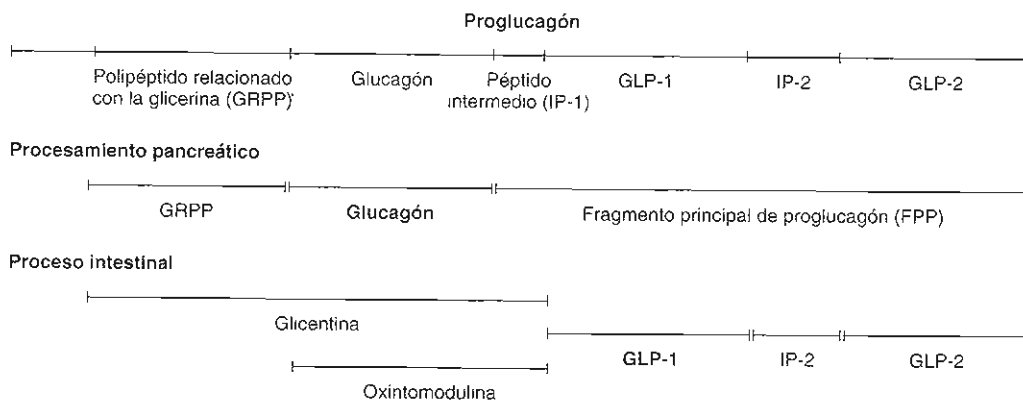


Figura 18-5. Los productos del péptido proglucagón.

## Efectos

El glucagón interviene en el metabolismo mediante acciones propias en el hígado y demás partes (cuadro 18-3). Ésta se conoce como una hormona contrarreguladora; es decir, una que contrarresta los efectos de la insulina al actuar en una modalidad catabólica para conservar las concentraciones séricas de glucosa. El glucagón mantiene estas concentraciones al estimular la liberación de la glucosa hepática. Esto tiene lugar mediante la estimulación de la degradación de los depósitos hepáticos de glucógeno (glucogenólisis) y de la síntesis hepática de glucosa (gluconeogénesis). Esta hormona también estimula la oxidación de los ácidos grasos y la cetogénesis, y así proporciona energía alterna (cuerpos cetónicos) que puede utilizar el encéfalo cuando la glucosa no está disponible. Finalmente, estimula la captación hepática de aminoácidos, los cuales se utilizan de inmediato para proporcionar energía a la gluconeogénesis.

## 3. SOMATOSTATINA

### Síntesis, metabolismo y regulación de la secreción

La preprosomatostatina se sintetiza, igual que el preproglucagón, en el páncreas, el tracto gastrointestinal y el encéfalo, en dónde se procesa en forma diferente de acuerdo al tejido específico para producir diferentes péptidos biológicamente activos. La somatostatina-14 (SS-14), la primera en aislarse, es un péptido de 14 aminoácidos descubierto por primera vez en el hipotálamo como el factor responsable de la inhibición de la liberación de la hormona del crecimiento. Sólo más tarde se apreció que las células D pancreáticas también secretan SS-14. En el encéfalo y aparato gastrointestinal la somatostatina 28 (SS-28), con el extremo terminal más grande que incluye la secuencia de 14 aminoácidos de la SS-14, también se produce a partir de la preprosomatostatina y posee un intervalo de acción comparable al de la SS-14, pero una potencia algo mayor. La vida media de la somatostatina (< 3 min) es más breve que las correspondientes a la insulina o glucagón. El octreótido, un análogo sintético de la somatostatina con ocho aminoácidos utilizado en la clínica, tiene mayor potencia que la somatostatina y una vida media más prolongada (horas).

Los mismos secretagogos estimulantes de la secreción de la insulina estimulan, también, la correspondiente a la somatostatina (cuadro 18-2). Entre dichos secretagogos se incluyen la glucosa, los aminoácidos, las hormonas entéricas y el glucagón.

### Mecanismo de acción y efectos

La somatostatina ejerce sus efectos por medio de la unión a una familia de receptores de somatostatina distribuidos en una modalidad específica de tejido. Se han clonado los genes de cinco miembros de esta familia de receptor inhibidor acoplado a proteína G ( $G_i$ ). La soma-

tostatina actúa, en todos los tejidos en que se produce, principalmente en una modalidad inhibitoria. Se estima que en el páncreas endocrino la somatostatina actúa sobre otras células del islote, en la vía de sus efectos paracrinos, para inhibir las liberaciones de la insulina a partir de las células B y del glucagón a partir de las células A (cuadro 18-3). Además, la somatostatina actúa en una modalidad autocrina para inhibir su propia liberación a partir de las células D. En el tracto gastrointestinal la somatostatina retarda la absorción de los nutrimentos mediante múltiples mecanismos, los cuales incluyen la inhibición de la movilidad intestinal, la de varios péptidos entéricos y la de la función exocrina pancreática. Un análogo sintético de la somatostatina, el octreótido, consistente con los múltiples efectos inhibitorios de ésta, tiene muchas aplicaciones clínicas, entre las que se incluyen la inhibición de la producción hormonal en los adenomas hipofisarios, la inhibición de ciertos tipos de diarrea crónica, la del crecimiento tumoral y la del sangrado en las varices esofágicas.

## 4. POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO

Poco se conoce acerca de la biosíntesis y la función del péptido pancreático (PP). Este péptido de 36 aminoácidos se produce en las células F de los islotes en el lóbulo posterior de la cabeza pancreática. El PP se libera en respuesta a una comida mixta, un efecto al parecer mediado por la proteína y por estimulación vagal. El PP es un miembro de la familia polipeptídica que incluye al neuropéptido Y (NPY), un péptido producido en las neuronas simpáticas y en el encéfalo, sitio en el cual estimula el apetito.



### AUTOEVALUACIÓN

13. ¿Cuáles son algunos estimulantes e inhibidores importantes de la secreción del glucagón?
14. ¿Cuál es el principal órgano blanco del glucagón? ¿En qué consisten los mecanismos de acción de éste?
15. ¿Cuáles son las vías metabólicas susceptibles al glucagón y cómo se afectan?
16. ¿Cuál es la hormona que antagoniza los efectos del glucagón en las vías metabólicas?
17. ¿En cuáles otras partes del cuerpo, además de los islotes de Langerhans, se elabora glucagón?
18. ¿En qué consiste la participación de la somatostatina en los islotes de Langerhans?

## 5. CONTROL HORMONAL DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

El metabolismo de los carbohidratos se controla mediante las cantidades relativamente importantes de insulina y

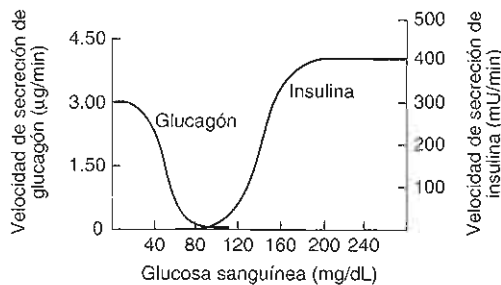


Figura 18-6. Tasa promedio de la liberación de la insulina y del glucagón a partir de un páncreas artificial a varias concentraciones de glucosa. El dispositivo se programó para establecer y conservar una glucosa sanguínea normal en los humanos que requieren insulina, y los valores de la salida hormonal se aproximan a la salida en el páncreas humano normal. La forma de la curva de la insulina también semeja la respuesta a la insulina de las células B incubadas con concentraciones graduales de glucosa. (Reproducida con autorización de Mariles EB *et al.*: Normalization of glycemia in diabetics during meals with insulin and glucagon delivery by the artificial pancreas. *Diabetes* 1977;26:663. Copyright © 1977 American Diabetes Association. From *Diabetes care*, Vol. 26, 1977, 663, Reproducida con autorización de The American Diabetes Association.)

de glucagón producidas por el páncreas endocrino (cuadro 18-3; figura 18-6). Con el aumento de las concentraciones plasmáticas de la glucosa, se inhiben las concentraciones del glucagón y predominan las acciones de la insulina. El almacenamiento de la energía se induce mediante las estimulaciones, a cargo de la insulina, del depósito hepático del glucógeno; de la captación de glucosa, la síntesis de glucógeno y la síntesis proteínica por el músculo; y del almacenamiento de grasa por el tejido adiposo. La insulina inhibe la movilización de sustratos a partir de los tejidos periféricos y contrarresta cualquier efecto del glucagón sobre la estimulación de la liberación de la glucosa hepática.

En sentido opuesto, con la disminución de las concentraciones de glucosa se inhiben las concentraciones plasmáticas de la insulina y en el hígado predominan los efectos del glucagón (es decir, incrementos de la liberación hepática de glucosa y de la formación de cuerpos cetónicos). En ausencia de insulina disminuye notablemente la captación muscular de glucosa; se cataboliza la proteína muscular; y la grasa se moviliza a partir del tejido adiposo. Por tanto, con la insulinopenia no es posible depurar las cargas de glucosa y se incrementan los sustratos para la gluconeogénesis (aminoácidos, glicerol) y la cetogénesis (ácidos grasos) hepáticas; ambos procesos estimulados por el glucagón.

### Estado de ayuno

Después de un ayuno de toda la noche, el hígado conserva la glucosa sanguínea al producir ésta a la misma velocidad a la cual se utiliza por los tejidos en reposo (cuadro 18-4). La captación y la utilización de la glucosa tienen lugar predominantemente en los tejidos que no necesitan la insulina para captar la glucosa, como el encéfalo.

La liberación de la glucosa hepática se estimula mediante el glucagón a expensas sobre todo de la gluconeogénesis. La presencia de concentraciones bajas de insulina (secreción basal de 0.25 a 1.0 unidades) permite la liberación de los ácidos grasos a partir del tejido adiposo, con objeto de proporcionar energía a los músculos (oxidación de los ácidos grasos) y sustrato para la cetogénesis hepática. Sin embargo, estas concentraciones de insulina son suficientes para evitar la lipólisis, la cetogénesis y la gluconeogénesis excesivas y, por tanto, evitan la hiperglucemia y la cetoacidosis.

Con el ayuno prolongado (> 24 a 60 h), se depleta las reservas hepáticas de glucógeno. Las concentraciones de glucagón se incrementan ligeramente, y las concentraciones de insulina disminuyen aún más. La gluconeogénesis inicia la producción para restaurar la fuente predominante de glucosa hepática, y utiliza sustratos como los aminoácidos movilizados desde la periferia a una tasa mayor. Con la inanición se presenta un cambio de la gluconeogénesis a la producción de cetonas; una fuente de combustible opcional para el encéfalo. De esta manera se prolonga la supervivencia conforme la proteína muscular se conserva y se favorece el incremento en la movilización de los ácidos grasos provenientes del tejido adiposo. Este proceso posibilitado por la disminución de insulina. A continuación el hígado convierte los ácidos grasos en cuerpos cetónicos, un proceso estimulado por el glucagón.

### Estado prandial

Con la ingestión de una carga de carbohidratos se estimula la secreción de insulina y se suprime el glucagón (cuadro 18-4). Se suprimen la producción de glucosa y la cetogénesis hepáticas como consecuencia del predominio de la insulina respecto al glucagón. La insulina estimula el depósito de glucógeno hepático. También se estimula la captación de la glucosa mediada por la insulina, que tiene lugar sobre todo en el músculo.

Cuadro 18-4. Proporciones molares sanguíneas entre insulina:glucagón (I:G) en diversas situaciones

Situación	Almacenamiento (A) o producción (P) <sup>2</sup> de glucosa hepática	I:G
Disponibilidad de glucosa		
Comida rica en carbohidratos	++++(A)	70
Glucosa IV	++(A)	25
Comida leve	+(A)	7
Requerimientos de glucosa		
Ayuno durante la noche	+(P)	2.3
Dieta baja en carbohidratos	++(P)	1.8
Inanición	++++(P)	0.4

<sup>1</sup> Cortesía de RH Ungar, reproducido con autorización de Ganong's *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2001, obra traducida en español por Editorial El Manual Moderno, México.

<sup>2</sup> + a ++++ indican la magnitud relativa.

lo; así como la síntesis muscular de glucógeno. Tiene lugar el almacenamiento de grasa en el tejido adiposo.

Con la ingestión de una comida proteínica se estimulan la insulina y el glucagón. De esta manera, la insulina estimula la captación de los aminoácidos y la formación de proteína a cargo del músculo. Sin embargo, la estimulación de la salida de la glucosa hepática por el glucagón contrarresta la tendencia de la insulina a producir hipoglucemia.

### Condiciones de estrés

Durante el estrés intenso, cuando está en peligro la liberación de energía al encéfalo, actúan de manera sinérgica las hormonas contrarreguladoras adicionales al glucagón. Estas hormonas mantienen las concentraciones de la glucosa sanguínea al facilitar la liberación de la glucosa hepática y la movilización periférica de los sustratos, y llevar al mínimo la reserva de energía (cuadro 18-3). El glucagón y la adrenalina actúan en el transcurso de minutos para elevar la glucosa sanguínea, en tanto que los efectos contrarreguladores del cortisol y de la hormona del crecimiento no aparecen por varias horas. La adrenalina, el cortisol y la hormona del crecimiento estimulan la liberación del glucagón, en tanto que la adrenalina inhibe la insulina y, por tanto, se optimiza la proporción insulina:glucagón. Además, estas tres hormonas actúan directamente sobre el hígado para incrementar la producción de glucosa y sobre la periferia para estimular la lipólisis e inhibir la captación de glucosa sensible a la insulina. Durante el estrés intenso, la hiperglucemia puede ser producto de los efectos combinados de las hormonas contrarreguladoras.

En respuesta al ejercicio tienen lugar efectos similares, pero menos notables, cuando el glucagón, las catecolaminas y en menor proporción el cortisol ayudan a suministrar glucosa y ácidos grasos al músculo en ejercicio, mediante los incrementos en la liberación hepática de glucosa y en la lipólisis de las reservas de grasa; efectos que se posibilitan por la disminución en las concentraciones de insulina. Las concentraciones menores de insulina también permiten que los músculos utilicen las reservas de glucógeno para energía.

### Papel de la gluconeogénesis renal en la homeostasia de la glucosa

La evidencia nueva sugiere que los riñones también son fuente importante de glucosa durante el ayuno, producen hasta 20% de la glucosa liberada (en comparación con 80% proveniente del hígado). A diferencia del hígado, los riñones pueden contribuir a la liberación de la glucosa sólo mediante gluconeogénesis, un proceso que en el riñón se estimula con adrenalina, se inhibe con insulina y no se modifica con el glucagón. Durante la inanición o como respuesta a la hipoglucemia, la gluconeogénesis aumenta tanto en los riñones como en el hígado.



### AUTOEVALUACIÓN

19. ¿A qué se deben los incrementos en los sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis hepáticas durante los estados insulínopénicos?
20. ¿En qué estriba el efecto de una comida proteínica sobre la secreción de la insulina comparada con la del glucagón?
21. ¿En qué consisten las diferencias de efecto y duración de la acción de las diversas hormonas contrarreguladoras?

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS PANCREÁTICOS ENDOCRINOS ESPECÍFICOS

### DIABETES MELLITUS

#### Presentación clínica

La diabetes mellitus es un trastorno heterogéneo definido por la presencia de hiperglucemia. Los criterios diagnósticos para la diabetes incluyen: 1) una glucosa plasmática en ayunas  $\geq 126$  mg/dL; 2) síntomas de diabetes más una glucosa plasmática aleatoria  $\geq 200$  mg/dL; o 3) una concentración plasmática de glucosa  $\geq 200$  mg/dL después de una dosis por vía oral de 75 g de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa).

La hiperglucemia se debe en todos los casos a una deficiencia funcional en la acción de la insulina. La acción deficiente de la insulina puede deberse a una disminución en la secreción de la insulina a cargo de las células B pancreáticas, a disminución en la respuesta a la insulina por los tejidos blanco (resistencia a la insulina), o a incremento en las hormonas contrarreguladoras opuestas a los efectos de la insulina. Las contribuciones relativas de cada uno de estos tres factores son la base de la clasificación en subtipos de este trastorno, y también ayudan a explicar las presentaciones clínicas características de cada subtipo (cuadro 18-5).

Más de 90% de los casos de diabetes se consideran procesos primarios para los cuales las personas tienen una predisposición genética y se clasifican como tipo 1 o tipo 2 (cuadros 18-5 y 18-6). La diabetes mellitus tipo 1 es menos frecuente que la tipo 2, y aporta menos de 10% de los casos de diabetes primaria. La diabetes tipo 1, caracterizada por la destrucción autoinmunitaria de las células B pancreáticas origina deficiencia severa de insulina. En la minoría de los pacientes se desconoce la causa de la diabetes tipo 1. La enfermedad por lo general afecta a las personas menores de 30 años de edad con incidencia máxima en la pubertad. Si bien la destrucción autoinmunitaria de las células B no tiene lugar de mane-

**Cuadro 18-5. Clasificación etiológica de la diabetes mellitus<sup>1</sup>**

I. Diabetes tipo 1 <sup>2</sup> (destrucción de la célula B, por lo general da origen a la deficiencia absoluta de insulina)	E. Inducida por fármaco o sustancias químicas
A. Mediada inmunitariamente	1. Valor
B. Idiopática	2. Pentamidina
II. Diabetes tipo 2 <sup>2</sup> (puede variar desde predominio de resistencia a la insulina con insuficiencia relativa a la insulina hasta un defecto predominantemente secretor con resistencia a la insulina)	3. Ácido nicotínico
III. Otros tipos específicos	4. Glucocorticoides
A. Defectos genéticos en la función de la célula B	5. Hormona tiroidea
1. Cromosoma 12, HNF-1 $\alpha$ (MODY 3)	6. Diazóxido
2. Cromosoma 7, glucocinasa (MODY 2)	7. Agonistas $\beta$ adrenérgicos
3. Cromosoma 20, HFN-4 $\alpha$ (MODY 1)	8. Tiazidas
4. Cromosoma 13, factor promotor de insulina 1 (IPF-1; MODY 4)	9. Dilantin
5. Cromosoma 17, HNF-1 $\beta$ (MODY 5)	10. $\alpha$ Interferón
6. Cromosoma 2, <i>Neuro D1</i> (MODY 6)	11. Otros
7. DNA mitocondrial	F. Infecciones
8. Otros	1. Rubéola congénita
B. Defectos genéticos en la acción de la insulina	2. Citomegalovirus
1. Resistencia a la insulina A	3. Otras
2. Leprechaunismo	G. Formas infrecuentes de diabetes mediadas inmunitariamente
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall	1. Síndrome del "hombre rígido"
4. Diabetes lipotrófica	2. Anticuerpo antirreceptor de insulina
5. Otras	3. Otros
C. Enfermedades del páncreas exocrino	H. Otros síndromes genéticos asociados ocasionalmente a diabetes
1. Pancreatitis	1. Síndrome de Down
2. Trauma, pancreatectomía	2. Síndrome de Klinefelter
3. Neoplasia	3. Síndrome de Turner
4. Fibrosis quística	4. Síndrome de Wolfram
5. Hemocromatosis	5. Ataxia de Friedreich
6. Pancreatopatía fibrocalculosa	6. Corea de Huntington
7. Otras	7. Síndrome de Laurecen-Moon-Biedl
D. Endocrinopatías	8. Distrofia miotónica
1. Acromegalia	9. Porfiria
2. Síndrome de Cushing	10. Síndrome de Prader-Willi
3. Glucagonoma	11. Otros
4. Feocromocitoma	IV. Diabetes mellitus gestacional
5. Hipertirodismo	
6. Somatostatinooma	
7. Aldosterona	
8. Otras	

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Expert Comité on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Reporto of the Expert Comité on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(1 Suppl):8. Copyright © 2004 American Diabetes Association. From *Diabetes care*, Vol. 27, S5-S10. Reproducida con autorización de The American Diabetes Association.

<sup>2</sup> Los pacientes con cualquier variante de diabetes pueden necesitar tratamiento con insulina en alguna etapa de la enfermedad. Tal requerimiento por sí mismo no clasifica al paciente.

ra aguda, los síntomas clínicos si ocurren de esta manera. Los pacientes se presentan sólo después de días o semanas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso con incremento notable en las concentraciones séricas de glucosa. También se incrementan los cuerpos cetónicos, debido a la considerable falta de insulina, lo cual resulta en una acidosis intensa que pone en peligro la vida (ce-

toacidosis diabética). Los pacientes con diabetes tipo 1 necesitan tratamiento con insulina.

La diabetes tipo 2 difiere del tipo 1 en varias características distintivas (cuadro 18-6): es 10 veces más frecuente; tiene un componente genético mayor (cuadro 18-6); se presenta con mayor frecuencia en adultos; su prevalencia se incrementa con la edad (p. ej., prevalencia

**Cuadro 18-6. Algunas características que diferencian a la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2<sup>1</sup>**

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de inicio	Por lo regular < 30	Por lo regular > 40
Cetosis	Frecuente	Rara
Peso corporal	No obeso	Obeso (80%)
Frecuencia	0.4%	8%
Genética		
Asociado con HLA	Sí	No
Estudios en gemelos monocigotos	Índice de concordancia de 30 a 50%	Índice de concordancia de 60 a 80%
Anticuerpos circulantes de células de los islotes	Sí	No
Asociada con otro fenómeno autoinmunitario	En ocasiones	No
Tratamiento con insulina	Siempre necesario	Por lo general, no es necesario
Complicaciones	Frecuente	Frecuente
Secreción de insulina	Deficiencia severa	Variable: deficiencia moderada a hiperinsulinemia
Resistencia a la insulina	Ocasional: control deficiente o anticuerpos antiinsulínicos excesivos	Común

Modificado con autorización de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editores): *Cecil Textbook of Medicine*, 15th ed. Saunders, 1992.

de 20% en mayores de 65 años de edad); ocurre con mayor frecuencia en los estadounidenses nativos, los mexicano-americanos y en los afroamericanos (en particular en las mujeres); y se acompaña con un incremento en la resistencia a los efectos de la insulina en los sitios de acción de ésta, así como con una disminución en la secreción pancreática de insulina. A menudo se acompaña de obesidad (80% de los casos), un factor adicional que incrementa la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es la característica básica de este trastorno. Estos pacientes a menudo conservan cantidades variables de secreción residual de insulina, la cual evita la hiperglucemia o la cetosis severas, y a esto se debe que con frecuencia permanezcan asintomáticos y se diagnostiquen sólo después del inicio real de la enfermedad mediante el hallazgo de un aumento en la glucosa durante el ayuno en las pruebas de detección rutinarias. Las encuestas de detección entre la población demuestran que en EUA no se ha diagnosticado 44% de los casos de diabetes tipo 2. Una vez identificadas, estas personas por lo general se pueden tratar sólo con dieta o con dieta y medicamentos inductores de la secreción endógena de insulina (p. ej., sulfonilureas), depresores de la resistencia a la insulina en los tejidos hepático (p. ej., biguanidas) o perifericos (p. ej., tiazolidinedionas), o que interfieren con la absorción intestinal de los carbohidratos (p. ej., inhibidores de la  $\alpha$  glucosidasa intestinal). Por tanto, estos pa-

cientes no necesitan tratamiento insulínico para sobrevivir. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes tipo 2 se tratan con insulina para lograr un control óptimo de la glucosa.

Está ocurriendo una epidemia de diabetes tipo 2 en todo el mundo, en particular en las poblaciones no europeas. Además, también se está observando en los niños un aumento de la frecuencia de diabetes tipo 2. Por ejemplo, en tanto que 90% de niños caucásicos no hispanos con diabetes tiene enfermedad tipo 1, 50% de los niños hispanos o afroamericanos tiene diagnóstico de enfermedad tipo 2. En todos los grupos de edad, el aumento en la incidencia de diabetes tipo 2 está asociado con la obesidad.

Otras causas de diabetes, que explican menos de 5% de los casos, incluyen los procesos inhibidores de la secreción de la insulina por destrucción del páncreas (p. ej., pancreatitis), inhibición específica de la secreción de insulina (p. ej., defectos genéticos en las células B [MODY], inducen resistencia a la insulina (p. ej., algunos inhibidores de proteasa del VIH), o incrementos en las hormonas contrarreguladoras (p. ej., síndrome de Cushing) (cuadro 18-5:III). En estos casos la presentación clínica depende de la naturaleza exacta del proceso y no se comenta aquí.

La diabetes mellitus gestacional aparece en 4% de las mujeres embarazadas (cuadro 18-5:IV); puede recidivar en los embarazos subsiguientes y tiende a resolverse con el parto. Se acompaña con un notable incremento en el riesgo, hasta 50% en las mujeres obesas, de desarrollo posterior de diabetes (predominantemente diabetes tipo 2). La diabetes gestacional suele presentarse en la segunda mitad del embarazo, precipitada por el aumento en las concentraciones de hormonas como la somatomotropina coriónica, la progesterona, el cortisol y la prolactina, todas con efectos contrarreguladores antiinsulínicos. Por los efectos adversos sobre el pronóstico fetal, la diabetes gestacional debe diagnosticarse o descartarse mediante la detección rutinaria con una carga oral de glucosa en la primera visita prenatal en las poblaciones de alto riesgo: mujeres obesas, mayores de 25 años de edad, con antecedente familiar de diabetes o integrante de grupo étnico con alta prevalencia de diabetes, o la prueba se realiza en la vigésimo cuarta semanas de gestación en las pacientes con riesgo promedio.

## Etiología

### A. Diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 se debe a la destrucción autoinmunitaria selectiva, mediada por el linfocito T, de las células B de los islotes pancreáticos. Se estima que los macrófagos están entre las primeras células inflamatorias en hacerse presentes en los islotes. Más tarde, los islotes se infiltran con células mononucleares activadas secretoras de citocina. Los linfocitos T supresores CD8 constituyen la mayor parte de estas células y se estima que son la principal célula responsable de la destrucción de la célula B. En los islotes también se presentan los linfocitos T colaboradores CD4 y los linfocitos B. La destrucción autoinmu-

nitaria de la célula B, un proceso que se estima mediado por citocinas, tiene lugar gradualmente en el transcurso de años hasta que se pierde suficiente masa de célula B para producir los síntomas de la deficiencia de insulina. En el momento del diagnóstico algunos islotes muestran inflamación activa, en tanto que otros islotes están atróficos y constan sólo de células A secretoras de glucagón y de células D secretoras de somatostatina.

Al parecer la susceptibilidad genética tiene una participación algo más importante en el desarrollo de la diabetes tipo 1 que en el tipo 2, según se evidencia con la comparación de las tasas de concordancia en los gemelos monocigotos. El riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 también es claramente mayor en los parientes de primer grado de las personas con diabetes tipo 1 (2 a 6%). Al menos, 50% de la susceptibilidad genética para la diabetes tipo 1 se ha relacionado con los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) que codifican los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II; moléculas presentes en la superficie de células específicas portadoras de antígeno como los macrófagos. Las moléculas de la clase II forman complejo con los antígenos extraños procesados, o los autoanticuerpos, y enseguida estos complejos activan los linfocitos T CD4 por medio de la interacción con el receptor del linfocito T (figura 18-7). Los alelos en el locus de la clase II HLA-DR o HLA-DQ tienen la influencia más fuerte en el riesgo de diabetes tipo 1. Hasta la fecha, la identificación de los haplotipos de HLA permanece como motivo de investigación.

Aunque se considera que la destrucción de la célula B corresponde a un proceso mediado por célula y no a

un proceso humoral, los autoanticuerpos se asocian con el desarrollo de la diabetes tipo 1 y se han utilizado en estudios de investigación para pronosticar el inicio de la diabetes. Se tiene la hipótesis de que estos anticuerpos sirven como marcadores de la destrucción inmunitaria de los islotes y pueden dirigirse contra el antígeno de la célula B iniciador de la respuesta inmunitaria. Los anticuerpos contra la célula del islote ICA se miden al exponer el suero a cortes de páncreas se describió en el decenio de 1970-79 y se ofreció la primera evidencia de una base autoinmunitaria para la diabetes tipo 1. Ahora se observa que la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y la proteína de fosfatasa-2 tirosina (IA2) son los principales antígenos reconocidos por ICA. Los ICA están presentes en más de 50% de las personas en el momento del diagnóstico y pronostican el inicio de la enfermedad en parientes de primer grado y en la población general. En 50% de las personas con diagnóstico por primera vez también se presentan anticuerpos contra la insulina (autoanticuerpo contra la insulina [IAA]). La combinación de anticuerpo contra la célula del islote y autoanticuerpo contra la insulina es muy predictiva de desarrollo de diabetes tipo 1 (70% de los parientes en primer grado positivos para ambos anticuerpos desarrollan la enfermedad en el transcurso de cinco años). El índice de concordancia relativamente bajo para la diabetes tipo 1 en estudios gemelos, así como la incidencia creciente de diabetes tipo 1 desde la Segunda Guerra Mundial sugiere que los factores ambientales también pueden participar en el desarrollo de este tipo de diabetes. La evidencia sugiere que las infecciones virales, como la exposición congénita a la rubéola pueden precipitar la enfermedad, en particular en las personas genéticamente susceptibles. Se tiene la hipótesis de que una respuesta inmunitaria contra los antígenos extraños puede iniciar la destrucción de la célula B, si estos antígenos extraños poseen alguna homología con los antígenos de la célula del islote (mimetismo molecular). Por ejemplo, uno de los antígenos contra la célula del islote identificados es GAD, comparte homología con una proteína de coxsackievirus y otro con la albúmina sérica bovina, una proteína presente en la leche de vaca, cuyo consumo en la infancia temprana puede vincularse con una mayor incidencia de diabetes tipo 1.

En el desarrollo de la diabetes, la aparición de los anticuerpos contra la célula del islote va seguida del deterioro progresivo en la liberación de insulina en respuesta a la glucosa (figura 18-8). Estos dos criterios se han utilizado con gran éxito para identificar los parientes en primer grado en riesgo de desarrollar diabetes, con finalidad de intervenir para evitar dicho desarrollo. Sin embargo, ya que sólo 10% de las personas con diagnóstico de primera vez de diabetes tipo 1 tienen antecedentes familiares de diabetes, tales métodos de detección no identificarán a la vasta mayoría de las personas que desarrollarán diabetes. Si se toma en cuenta la escasa incidencia de la diabetes tipo 1 en la población, los métodos actuales de detección carecen de la suficiente sensibilidad para identificar a la mayor parte de las personas en riesgo dentro de la población general.

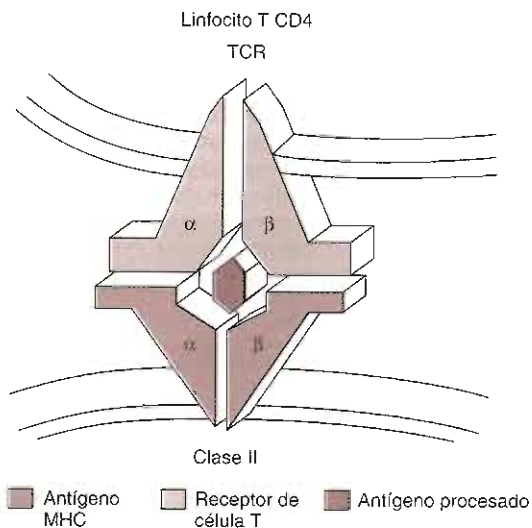


Figura 18-7. Presentación del antígeno procesado por la molécula de HLA de la clase II al receptor del linfocito T. MHC, complejo principal de histocompatibilidad. (Reproducida con autorización de Muir A, Schatz DA, Maclaren NK: The pathogenesis, prediction, and prevention of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1992;21:199.)

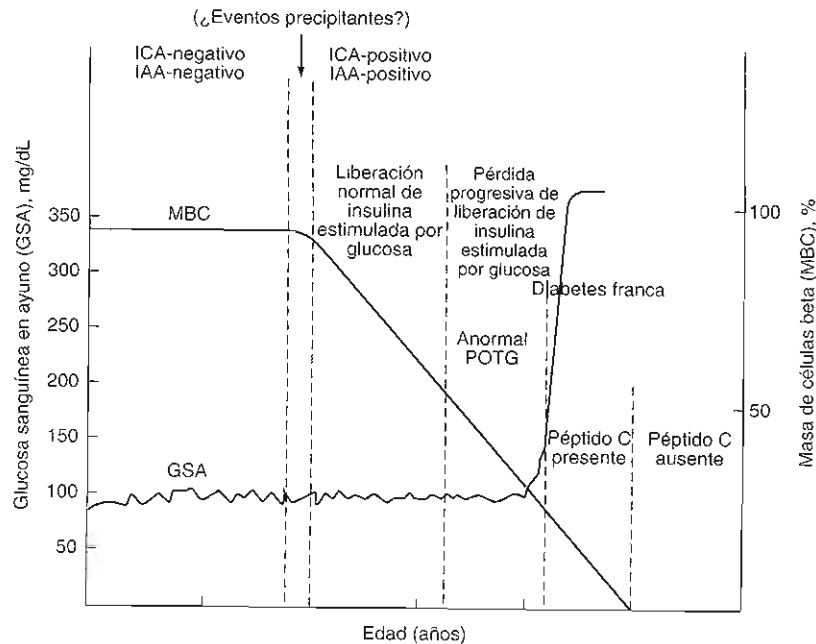


Figura 18-8. Las etapas en el desarrollo de la diabetes tipo 1. (MBC, masa basal de células; GSA, glucosa sanguínea en ayuno; autoanticuerpos contra la insulina; ICA anticuerpos contra células de los islotes; IAA, POTG, prueba oral de tolerancia a la glucosa. (Reproducida con autorización de Wilson JD *et al.* [editores]; *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Saunders, 1998.)

### B. Diabetes tipo 2

Aunque la diabetes tipo 2 es diez veces más frecuente que la diabetes tipo 1, y tiene una predisposición genética mayor (35% de los parientes en primer grado tiene diabetes o deterioro de la tolerancia a la glucosa), el defecto molecular específico causante de la diabetes tipo 2, esto se debe parcialmente a la naturaleza heterogénea del trastorno, así como a su probable origen poligénico. Además, el aumento de 61% en la prevalencia de diabetes tipo 2 que ocurrió en EUA entre 1991 y 2001 (concurrente con el aumento de 74% en la prevalencia de obesidad) subraya la importancia de la relación de los factores genéticos con los ambientales. En tanto que la diabetes tipo 1 se debe a la deficiencia de insulina, en la diabetes tipo 2 se presentan la secreción inadecuada de la insulina y la resistencia a ésta, y en la mayor parte de los casos se necesitan ambas condiciones para que la enfermedad se manifieste clínicamente. Las personas con diabetes tipo 2 secretan cantidades menores de insulina en respuesta a la glucosa, y tienen una disminución característica en la liberación temprana de la insulina (primera fase de la liberación insulínica). Además, los diabéticos tipo 2 tienen resistencia a los efectos de la insulina.

En la actualidad no se conoce si la lesión primaria en la diabetes tipo 2 corresponde a la liberación anormal de la insulina por la célula B o a la resistencia a la insulina. Sin embargo, varios decenios antes del inicio de la diabetes clínica están presentes la resistencia a la insulina y grandes concentraciones de ésta. Esto ha llevado a los investigadores a formular la hipótesis de que la resistencia

a la insulina puede ser la lesión primaria, la cual ocasionaría un incremento compensador en la secreción de insulina, el cual no puede conservar el páncreas. La diabetes clínica resulta una vez que el páncreas queda "exhausto" e incapaz de atender las demandas de insulina debido quizá al efecto tóxico de proteínas desdobladas acumuladas en el retículo endoplasmático de las células B. Otros han propuesto que la hiperinsulinemia, un defecto primario de la célula B, podría iniciar el proceso patológico. El aumento en las concentraciones de insulina regula negativamente la cantidad de receptores de insulina, lo cual da origen a la resistencia a la insulina y, finalmente, a la vía común del agotamiento de la célula B. Se estima que en este escenario, la hiperinsulinemia corresponde a la manifestación de un "genotipo oculto" que ofrece una ventaja selectiva para las poblaciones con suministro inconstante de alimento, pero el cual bajo un ambiente de abundancia alimenticia da origen a la obesidad y al incremento resultante en la resistencia a la insulina. Otros han propuesto que el defecto primario puede corresponder al deterioro temprano en la secreción de la insulina por la célula del islote en respuesta a la glucosa (primera fase de la liberación insulínica), y esto produce la hiperglucemia. A continuación, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia compensadora podrían contribuir al desarrollo de la resistencia a la insulina.

En decenios recientes, se ha dirigido una gran cantidad de trabajo hacia la identificación de los genes causantes de la diabetes tipo 2. Por ejemplo, los genes candidatos cuyo producto genético defectuoso pudiera explicar la resis-



tencia a la acción de la insulina podrían incluir a la insulina en sí, al receptor de la insulina u otros productos genéticos responsables de los efectos posreceptor de la insulina, mientras que los genes que regulan la liberación de insulina son candidatos para defectos de las células B. Sin embargo, aunque los resultados de estos estudios ayudaron a descubrir los genes y las vías implicadas en la patogénesis de la diabetes tipo 2 que pudieran ser nuevos blancos para las intervenciones médicas, han identificado tan sólo una base genética para la enfermedad en subgrupos muy pequeños de pacientes. Por ejemplo, se encontró que los defectos en seis genes distintos importantes para la función de las células B (p. ej., glucocinasa, factores nucleares hepáticos) son la causa de diabetes en individuos con diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), un trastorno autosómico dominante causante únicamente de 5% de casos de diabetes tipo 2, que se caracteriza por diabetes leve en individuos delgados que son mucho más jóvenes que el promedio de pacientes adultos tipo 2. De manera similar la resistencia a la acción de la insulina podrían incluir el de la insulina, el del receptor para ésta, o los de otros productos genéticos responsables de los efectos posreceptor de la insulina. Son poco frecuentes los informes de resistencia a la insulina debida a defectos en la insulina, como las mutaciones causantes de la falta de procesamiento de la proinsulina a insulina, son raros con resistencia grave a la insulina ocasionados por defectos en el receptor para insulina (p. ej., resistencia a la insulina tipo A; cuadro 18-5: III.B.1). Por tanto, se considera que la resistencia a la insulina se debe defectos posreceptor en la señalización distales a las cinasas del receptor para insulina, como los sustratos para el receptor para insulina (p. ej., IRS-1) o en los productos finales de genes regulados por la insulina, como el transportador de glucosa en el tejido adiposo y músculo (GLUT-4). Los intentos para identificar los genes candidatos posreceptor posibles en los humanos dependen de los resultados de estudios interesantes con ratones transgénicos, que demuestran los efectos importantes de la delección en sitios específicos (p. ej., hígado, músculo, grasa, cerebro) de elementos importantes de la vía de señalización de la insulina, incluidos el receptor para la insulina, IRS y GLUT-4. Por ejemplo, la disminución en la expresión de GLUT-4 en la grasa, que también ocurre en los humanos con diabetes, causa (por mecanismos aún desconocidos) alteración en la actividad de la insulina sobre el músculo y el hígado, mientras que las mutaciones en las proteínas IRS pueden causar tanto resistencia a la insulina como defectos en la secreción de insulina en las células B. Debido a que los exámenes de genes de múltiples candidatos específicos para mutaciones genéticas tiene aún que identificar cualquier causa importante de diabetes tipo 2, los estudios de análisis de vinculación amplia de genoma también están llevándose a cabo en linajes o poblaciones específicos (p. ej., indios Pima que tienen 50% de incidencia de diabetes tipo 2) para intentar la identificación de la localización cromosómica de los defectos genéticos que subyacen en la diabetes tipo 2. Usando este abordaje, el gen para calpain 10, una proteasa de cisteína cuya función en la liberación de insulina

o acción apenas se está explorando, se ha asociado con diabetes tipo 2 en mexicoamericanos y algunas otras poblaciones.

La mayor parte de los diabéticos tipo 2 (80 %) son obesos. La obesidad, en particular la obesidad abdominal central, se relaciona con un incremento en la resistencia a la insulina. Los obesos no diabéticos presentan incrementos en las concentraciones de insulina y una regulación a la baja de los receptores de insulina. Los diabéticos tipo 2 obesos con frecuencia tienen concentraciones altas de insulina respecto a los testigos no obesos. Sin embargo, para una concentración determinada de glucosa, las concentraciones de insulina son menores en los diabéticos tipo 2 obesos que en los testigos obesos. Esto sugiere que los diabéticos tipo 2 presentan una deficiencia relativa de insulina y que no pueden compensar el incremento en la resistencia a la insulina producido por la obesidad. Por tanto, la obesidad participa en el desarrollo de la diabetes tipo 2. La importancia de la obesidad en la diabetes tipo 2 se subraya por el hecho de que la pérdida de peso en los diabéticos tipo 2 obesos puede aminorar, o incluso evitar, el trastorno. La evidencia que surge sugiere que un tejido adiposo, al proporcionar tanto hormonas como combustible, es un órgano importante en la patogénesis de la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2. Las hormonas producidas por el tejido adiposo (adipocinas), como la resistina, una proteína que se sintetiza en mayores cantidades en el tejido adiposo de ratones obesos y ocasiona resistencia a la insulina en la grasa y el músculo, o la adiponectina, proteína con posible actividad sensibilizante a la insulina cuya producción es deficiente en los ratones obesos, podrían ser el vínculo faltante entre la obesidad y la diabetes en humanos. Además, la producción del factor de necrosis tumoral (TNF) por el tejido adiposo también puede ocasionar resistencia a la insulina al estimular e inactivar la fosforilación de las proteínas de unión del receptor de insulina, como IRB-1. La evidencia también sugiere que el aumento en la desviación de la glucosa a la vía de la hexosamina, un proceso impulsado por los valores altos de glucosa o ácidos grasos libres, disminuye la sensibilidad celular a la insulina en la grasa y el músculo. Por tanto parecería que el exceso mismo de nutrimentos podría contribuir también al aumento en la prevalencia de resistencia a la insulina en las sociedades ricas modernas.



## AUTOEVALUACIÓN

22. ¿Cuáles son las características principales de las diabetes mellitus tipos 1 y 2?
23. ¿En qué estriba la participación de la herencia comparada con la del ambiente en los dos tipos principales de diabetes mellitus?
24. ¿Cuáles son los dos mecanismos posibles de resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2?
25. ¿En qué estriba la participación de la obesidad en la diabetes mellitus tipo 2?

## Patología y patogénesis

Sin que importe el origen, todos los tipos de diabetes resultan de una deficiencia relativa en la acción de la insulina. Además, en las diabetes tipos 1 y 2 las concentraciones de glucagón parecen estar inapropiadamente aumentadas. Este índice glucagón:insulina mayor crea un estado similar al que se observa en el ayuno y genera un ambiente de superayuno inapropiado para conservar la homeostasia normal energética (cuadro 18-3).

Los desarreglos metabólicos establecidos dependen del grado de pérdida en la acción de la insulina. El tejido adiposo es más sensible a la acción de la insulina. Por tanto, la menor actividad insulínica puede suprimir la lipólisis y promover el almacenamiento de grasa. Para oponerse a los efectos del glucagón sobre el hígado y bloquear la liberación de glucosa hepática se necesitan concentraciones mayores de insulina. En las personas normales las concentraciones basales de actividad insulínica tienen la capacidad de mediar estas respuestas. Sin embargo, la capacidad del músculo y de otros tejidos sensibles a la insulina para responder a la carga de glucosa con la captación de ésta mediada por la insulina, necesita la secreción estimulada de la insulina proveniente del páncreas.

Por tanto, las deficiencias leves en la acción insulínica se manifiestan primero por la incapacidad de los tejidos sensibles a la insulina para depurar las cargas de glucosa. En la clínica esto ocasiona hiperglucemia posprandial. Tales personas, con más frecuencia los diabéticos tipo 2 con secreción residual de insulina, pero con mayor resistencia a la insulina, presentarán resultados anormales en las pruebas de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, las concentraciones de la glucosa en ayuno permanecen normales, ya que está presente suficiente acción insulínica para contrabalancear la liberación de glucosa hepática mediada por el glucagón que conserva dichas concentraciones. Con una pérdida mayor de la acción insulínica no contrarregula lo suficiente los efectos del glucagón sobre el hígado. Por tanto, las personas presentan hiperglucemia en ayuno y posprandial.

Si bien los diabéticos tipo 2 por lo general presentan algún grado de acción insulínica endógena residual, los diabéticos tipo 1 carecen de cualquiera. Por tanto, los típicos diabéticos sin tratamiento o inadecuadamente tratados presentan signos más intensos de deficiencia de insulina. Además de las hiperglucemias en ayuno y posprandial, estos pacientes también desarrollan cetosis, ya que la notable falta de insulina permite la máxima lipólisis de las reservas grasas con objeto de suministrar los sustratos para la estimulación, sin oposición, de la cetogénesis hepática a cargo del glucagón.

Los ácidos grasos liberados a partir del incremento en la lipólisis, además de metabolizarse en el hígado a cuerpos cetónicos, pueden esterificarse de nuevo y unirse a las VLDL. Además, la deficiencia insulínica produce una disminución en la lipasa de lipoproteína, la enzima causante de la hidrólisis de los triglicéridos de la VLDL en preparación para el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo; lo anterior se hace más lento

en la depuración de las VLDL. Por tanto, los diabéticos tipo 1 y tipo 2 presentan aumento en las concentraciones de las VLDL debidas al aumento en la producción y la disminución en la depuración de dichas VLDL.

Ya que la insulina estimula la captación de los aminoácidos y la síntesis de las proteínas en el músculo, la disminución en la acción insulínica de la diabetes ocasiona una menor síntesis proteínica muscular. La insulinopenia notable, como sucede en los diabéticos tipo 1, puede dar lugar a un balance nitrogenado negativo y a notable baja proteínica. Los aminoácidos no captados por el músculo se desvían al hígado y en éste se utilizan como energía para la gluconeogénesis.

La sobreposición de hormonas contrarreguladoras inducidas por el estrés en los diabéticos tipo 1 y tipo 2, en lo que ya de por sí es un estado insulinopénico, exacerba las manifestaciones metabólicas de la deficiente acción insulínica. Por ejemplo, el estrés de la infección puede así inducir la cetoacidosis diabética en los diabéticos tipo 1 y en algunos del tipo 2.

Además de las alteraciones metabólicas comentadas antes, la diabetes produce otras complicaciones crónicas causantes de las grandes tasas de morbilidad y de mortalidad concomitantes con esta enfermedad. Las complicaciones de la diabetes resultan en gran medida de la enfermedad vascular que afecta la microvasculatura (retinopatía, nefropatía y algunos tipos de neuropatía) y la macrovasculatura (enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica).

## Manifestaciones clínicas

### A. Complicaciones agudas

1. Hiperglucemia: la glucosuria se produce cuando el aumento en las concentraciones de glucosa excede el umbral renal para la resorción de la glucosa. Esto produce una diuresis osmótica manifestada en la clínica por poliuria, la cual incluye la nicturia. Esto causa la deshidratación, que estimula la sed y produce polidipsia. De la glucosuria puede producirse una pérdida importante de calorías, ya que las pérdidas urinarias de glucosa pueden exceder los 75 g/día ( $75 \text{ g} \times 4 \text{ kcal/g} = 300 \text{ kcal/día}$ ). La polifagia es consecuencia de la menor actividad del centro de la saciedad en el hipotálamo. A menudo las tres "polis" de la diabetes: poliuria, polidipsia y polifagia, son los síntomas de presentación en los pacientes tipo 1 y en los tipo 2 sintomáticos. También puede presentarse la pérdida de peso debida a la deshidratación y a la pérdida urinaria de calorías. La pérdida de peso severa tiende a presentarse más en los pacientes con insulinopenia severa (diabetes tipo 1) y se debe a la pérdida calórica y a la emaciación muscular. El incremento en el catabolismo proteínico también contribuye a la falla en el crecimiento que se observa en los niños con diabetes tipo 1.

El aumento en las concentraciones de la glucosa incrementa la osmolaridad plasmática:

$$\begin{aligned} \text{Osmolaridad (mosm/L)} &= 2[\text{Na}^+ \text{ (mEq/L)} + \text{K}^+ \text{ (mEq/L)}] \\ &+ \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2.8} \end{aligned}$$

Los cambios en el contenido de agua en el cristalino en respuesta a los cambios en la osmolaridad pueden producir visión borrosa.

En las mujeres, la glucosuria puede dar lugar a un aumento en la incidencia de vulvovaginitis por *Candida*. En algunos casos éste puede constituir el único síntoma de presentación. En los varones no circuncidados puede presentarse la balanitis por *Candida* (una infección similar del glande).

2. **Cetoacidosis diabética:** la severa pérdida en la actividad insulínica da origen al incremento en las concentraciones de la glucosa sanguínea como consecuencia de la mayor liberación de la glucosa hepática y de la menor captación de glucosa por los tejidos sensibles a la insulina, también origina la cetogénesis. En ausencia de insulina se estimula la lipólisis con objeto de proporcionar ácidos grasos, los cuales de preferencia se convierten en cuerpos cetónicos en el hígado como consecuencia de la acción sin oposición del glucagón. Típicamente, la hiperglucemia severa y la cetosis (cetoacidosis diabética) se presentan en los diabéticos tipo 1, quienes carecen de insulina endógena. Sin embargo, la cetoacidosis diabética también se puede presentar en los diabéticos tipo 2, en especial durante las infecciones, los traumatismos graves o con otras causas de estrés que incrementan las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras, con lo cual se produce un estado de inhibición severa de la acción insulínica.

Con la falla en la compensación de la diuresis osmótica concomitante con la hiperglucemia se puede presentar un aumento en la glucosa sanguínea alta con concentraciones de la glucosa que alcanzan un promedio de 500 mg/dL. Al principio, cuando el aumento en las concentraciones de glucosa produce un aumento en la osmolaridad, el paso del agua proveniente del espacio intracelular hacia el extracelular y la mayor ingestión de agua estimulada por la sed ayudan a mantener el volumen intravascular. Si la poliuria continúa y estos mecanismos compensadores no pueden conservar el paso con las pérdidas de líquido, en particular la menor ingestión debida a náuseas y la mayor pérdida por el vómito que acompaña a la cetoacidosis, la depleción del volumen intravascular da lugar a la disminución en el flujo sanguíneo renal. Por tanto, disminuye la capacidad del riñón para excretar la glucosa. La hipovolemia también estimula las hormonas contrarreguladoras. Por tanto, las concentraciones de glucosa aumentan de súbito como consecuencia del incremento en la producción de glucosa estimulada por

estas hormonas y de la disminución en la depuración renal; una fuente importante para la depuración de la glucosa en ausencia de la captación de ésta mediada por la insulina.

Durante la cetoacidosis diabética el coma se presenta en una minoría (10%) de los pacientes. La causa del coma es debida a la hiperosmolaridad (no a la acidosis). En respuesta al grave incremento en la osmolaridad plasmática se presenta una severa deshidratación celular. La gran pérdida de líquido intracelular en el encéfalo da origen al coma. Éste se presenta cuando la osmolaridad plasmática efectiva llega a 340 mosm/L (normal: 280 a 295 mosm/L). Debido a que la urea difunde libremente a través de las membranas, el BUN no se utiliza para calcular la osmolaridad plasmática efectiva:

$$\text{Osmolaridad efectiva} = 2[\text{Na}^+ (\text{mEq/L}) + \text{K}^+ (\text{mEq/L})] \\ + \frac{\text{Glucosa (mg/dL)}}{18}$$

El aumento en la cetogénesis producido por una falta de acción insulínica resulta en un incremento de las concentraciones séricas de cetonas y en cetonuria. Se considera que la insulinopenia también disminuye la capacidad de los tejidos para utilizar las cetonas y esto contribuye a mantener la cetosis. El acetoacetato y el  $\beta$  hidroxibutirato, los principales cuerpos cetónicos producidos por el hígado, constituyen ácidos orgánicos fuertes y, por tanto, producen acidosis metabólica y disminuyen el pH sanguíneo y el bicarbonato sérico (figura 18-9). La respiración se estimula, con lo cual se compensa parcialmente la acidosis metabólica al disminuir la  $\text{PCO}_2$ . Las respiraciones profundas y rápidas características (respiración de Kussmaul) se presentan cuando el pH disminuye por abajo de 7.20. Aunque la acetona constituye un producto menor de la cetogénesis (figura 18-9), su olor afrutado puede detectarse en la respiración durante la cetoacidosis diabética.

Durante la diuresis osmótica que se presenta en la cetoacidosis diabética se pierde  $\text{Na}^+$  además de agua. Por tanto, se depleta el  $\text{Na}^+$  corporal total. Por lo general disminuyen las concentraciones séricas del  $\text{Na}^+$  como consecuencia de la actividad osmótica del aumento en la glucosa, el cual extrae agua hacia el espacio extracelular y de esta manera disminuye la concentración del  $\text{Na}^+$  (el  $\text{Na}^+$  sérico disminuye aproximadamente 1.6 mmol/L por cada 100 mg/dL de aumento en la glucosa).

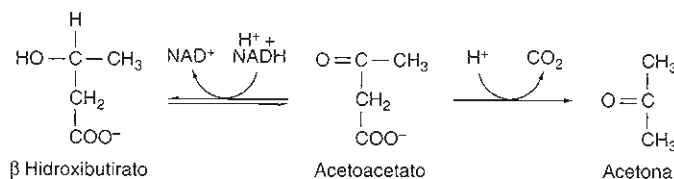


Figura 18-9. Interconversión de los cuerpos cetónicos. (Reproducida con autorización de Stryer L: *Biochemistry*, 3rd ed. Freeman, 1988)

También se depletan las reservas corporales totales del  $K^+$  como consecuencia de la diuresis y del vómito. Sin embargo, la acidosis, la insulinoopenia y las mayores concentraciones de glucosa dan lugar a la salida del  $K^+$  celular y así se conservan normales, o incluso aumentan, las concentraciones séricas del  $K^+$  hasta que se corrigen la acidosis y la hiperglucemia. Con la administración de insulina y la corrección de la acidosis, disminuye el  $K^+$  sérico, conforme éste regresa al interior de las células. Sin tratamiento, el  $K^+$  puede disminuir hasta valores peligrosos y dar origen a arritmias cardíacas potencialmente mortales. Por tanto, la complementación con  $K^+$  se administra sistemáticamente en el tratamiento de la cetoacidosis diabética. De manera similar, la cetoacidosis diabética se acompaña de una depleción del fosfato, aunque la acidosis y la insulinoopenia pueden hacer que las concentraciones séricas del fósforo se conserven normales antes del tratamiento. La reposición del fosfato sólo se realiza en los casos de depleción extrema en virtud de los riesgos que conlleva la administración de éste. (El fosfato intravenoso puede formar complejo con el  $Ca^{2+}$  y producir una hipocalcemia y el depósito de fosfato de calcio en los tejidos blandos.)

Con frecuencia, la cetoacidosis diabética se acompaña con hipertrigliceridemia notable debida al incremento en la producción y a la disminución en la depuración de las VLDL concomitantes con los estados insulino deficientes. El incremento en la producción se debe al mayor flujo hepático de ácidos grasos, los cuales, además de aportar energía para la cetogénesis, pueden guardarse de nuevo y secretarse como VLDL; la disminución de la depuración se debe a la menor actividad de la lipoproteína lipasa. Aunque es posible que las concentraciones séricas del  $Na^+$  disminuyan por los efectos osmóticos de la glucosa, la hipertrigliceridemia puede interferir con algunos de los procedimientos más antiguos utilizados para medir el  $Na^+$  sérico. Esto da lugar a una pseudohiponatremia; es decir, a valores falsamente menores del  $Na^+$ .

Las náuseas y el vómito que con frecuencia acompañan a la cetoacidosis diabética contribuyen adicionalmente a la deshidratación. El dolor abdominal, presente en 30% de los pacientes, puede deberse a la estasis y a la distensión gástricas. Con frecuencia aumenta la amilasa (90% de los casos), en parte como consecuencia de los aumentos en la amilasa salival, pero en general no se asocia con otros síntomas de pancreatitis. La leucocitosis se presenta con frecuencia y no necesariamente indica la existencia de una infección. Sin embargo, toda vez que las infecciones pueden precipitar la cetoacidosis diabética en las diabetes tipos 1 y 2, deben investigarse otras manifestaciones de la infección, como fiebre; un hallazgo que no es posible atribuir a la cetoacidosis diabética.

La cetoacidosis diabética se trata con la reposición de agua y electrolitos ( $Na^+$  y  $K^+$ ) y la administración de insulina. Con la reposición de agua y electrolitos se incrementa la perfusión renal y esto restaura la depuración renal de la glucosa sanguínea; y disminuye la

producción de hormonas contrarreguladoras, con lo cual disminuye la producción hepática de glucosa. La administración de insulina también corrige la hiperglucemia al restaurar la captación de glucosa sensible a la insulina e inhibir la salida de la glucosa hepática. La rehidratación constituye un componente crucial en el tratamiento de la hiperosmolaridad. Con la administración de insulina en ausencia de reposición de agua y electrolitos, el agua se moverá desde el espacio extracelular de regreso al interior celular a medida que se corrija la hiperglucemia y esto dará lugar al colapso vascular. La administración de la insulina también se necesita para inhibir adicionalmente la lipólisis y así eliminar los sustratos para la cetogénesis; así como para inhibir la cetogénesis hepática, y en conjunto corregir la cetoacidosis.

Durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética es posible que los valores de las cetonas séricas aumenten transitoriamente en lugar de disminuir de manera sostenida. Esto constituye un artificio debido a las limitaciones de las pruebas de nitroprusiato utilizadas normalmente para cuantificar las cetonas en el suero y en la orina. El nitroprusiato sólo detecta el acetoacetato y no el  $\beta$  hidroxibutirato. Durante la cetoacidosis diabética sin tratamiento, la oxidación acelerada de los ácidos grasos genera grandes cantidades de NADH en el hígado, lo cual favorece la formación del  $\beta$  hidroxibutirato sobre la del acetoacetato (figura 18-9). Con el tratamiento insulínico disminuye la oxidación de los ácidos grasos y el potencial redox del hígado retorna para favorecer la formación del acetoacetato. Como consecuencia, en tanto que con el tratamiento de la cetoacidosis diabética disminuye la cantidad absoluta de cuerpos cetónicos producidos por el hígado, se incrementa la cantidad relativa de acetoacetato producida, lo cual da origen al incremento transitorio que se observa en las cetonas séricas con las pruebas de nitroprusiato.

3. Coma hiperosmolar: en la diabetes tipo 2 pueden presentarse estados hiperosmolares severos en ausencia de cetosis. Estos episodios con frecuencia se precipitan por la disminución en la ingestión de líquido, como puede suceder durante un padecimiento intercurrente o en los pacientes ancianos debilitados carentes de un aporte suficiente al agua y con función renal anormal que dificulta la depuración de las cargas excesivas de glucosa. Los mecanismos subyacentes en el desarrollo de la hiperosmolaridad y del coma hiperosmolar son los mismos que para el caso de la cetoacidosis diabética. Sin embargo, ya que sólo se necesitan concentraciones mínimas de actividad insulínica para suprimir la lipólisis, estas personas tienen insulina suficiente para evitar la cetogénesis resultante del incremento en el flujo de los ácidos grasos. Debido a la ausencia de cetoacidosis, y de los síntomas de ésta, los pacientes con frecuencia acuden más tarde y, por tanto, presentan una hiperglucemia y una deshidratación más severas, con valores de la glucosa que llegan a tanto como 800 a 2 400 mg/dL. Como consecuencia, en estos pacientes la osmolaridad efectiva más a

menudo excede los 340 mosm/L que en quienes presentan cetoacidosis diabética y esto resulta en una incidencia mayor de coma.

Aunque no hay cetosis, es posible la presencia de una cetonuria leve si el paciente no ha comido. Las pérdidas del K<sup>+</sup> son menos intensas que en la cetoacidosis diabética. El tratamiento es similar al de la cetoacidosis diabética. La mortalidad es 10 veces mayor que en la cetoacidosis diabética como consecuencia de que los diabéticos tipo 2 que desarrollan estados hiperosmolares no cetósicos son más ancianos y a menudo tienen otros padecimientos que la precipitan o complican gravemente. Por ejemplo, el infarto del miocardio puede precipitar estados hiperosmolares, o éstos pueden resultar de las modificaciones en el flujo sanguíneo vascular y de otros estresantes que acompañan a la deshidratación intensa.

4. **Hipoglucemia:** la hipoglucemia constituye una complicación del tratamiento insulínico en la diabetes tipo 1 y tipo 2, pero también puede presentarse con los hipoglucemiantes orales que estimulan la secreción endógena de insulina (p. ej., derivados de las sulfonilureas y del ácido benzoico). La hipoglucemia a menudo tiene lugar durante el ejercicio o durante el ayuno, estados caracterizados por aumentos ligeros en las hormonas contrarreguladoras y disminución en las concentraciones de la insulina. En estas circunstancias, las concentraciones menores de insulina permiten la movilización mediada por hormona de los sustratos combustible, el incremento en la salida de la glucosa hepática y la inhibición de la utilización de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. Estas respuestas normalmente incrementarían la glucosa sanguínea. Sin embargo, en los pacientes diabéticos en estas circunstancias se precipita la hipoglucemia por la dosificación inapropiada de la insulina exógena o por la inducción de la insulina endógena.

La respuesta aguda a la insulina se media por los efectos contrarreguladores del glucagón y las catecolaminas (cuadro 18-7). Los síntomas iniciales de la hipoglucemia son secundarios a la liberación de las catecolaminas (agitación, sudación, palpitaciones). Conforme la glucosa disminuye todavía más, también se presentan síntomas neuroglucopénicos por los efectos directos de la hipoglucemia sobre la función del SNC (confusión, coma). Un conjunto característico de síntomas (diaforesis nocturna, pesadillas, cefaleas matutinas) también acompaña los episodios de hipoglucemia que tienen lugar durante el sueño (hipoglucemia nocturna).

Los diabéticos tipo 1 están en particular propensos a la hipoglucemia. En personas con deficiencia en la producción de insulina endógena, la respuesta del glucagón a la hipoglucemia está virtualmente ausente. Además, los episodios recientes de hipoglucemia reducen la respuesta de catecolamina a la hipoglucemia subsecuente y causan hipoglucemia no intencional al reducir la respuesta simpaticosuprarrenal y los síntomas neurogénicos resultantes. Este fracaso autonómico inducido por la hipoglucemia, distinto de la neuropatía autonómica diabética, se revierte por la evasión de la hipoglucemia, pero exacerbado por el ejercicio o el sueño que pueden, cualquiera de los dos, disminuir la respuesta de catecolamina a un nivel específico de la hipoglucemia.

El tratamiento agudo de la hipoglucemia en las personas diabéticas consiste en la administración rápida por vía oral o intravenosa, de glucosa al inicio de los síntomas de advertencia, o en la administración intramuscular de glucagón. Después de la hipoglucemia puede presentarse una hiperglucemia de rebote debida a las acciones de las hormonas contrarreguladoras (fenómeno Somogyi), un efecto que puede agravarse por la administración excesiva de glucosa.

### B. Complicaciones crónicas

Con el tiempo la diabetes ocasiona lesión y disfunción en múltiples sistemas orgánicos (cuadro 18-8). La enfer-

**Cuadro 18-7. Síntomas y signos de hipoglucemia<sup>1</sup>**

#### Secundaria a liberación de catecolamina (adrenérgicos)

Diaforesis	Temblores
Secudimientos	Debilidad
Ansiedad	Lipotimia
Palpitaciones	Taquicardia

#### Secundarios a disfunción del SNC (neuroglucopénicos)

Confusión	Diplopía
Irritabilidad	Alteraciones afectivas
Cefalea	Incoordinación motora
Alteraciones de la conducta	Convulsión
Debilidad	Coma

#### Hipoglucemia nocturna (debida frecuentemente a tratamiento insulínico excesivo; por lo general los síntomas no despiertan al paciente)

Cefaleas matinales	Dificultad para despertar
Lasitud	Cambios psicológicos
Sudoración nocturna	Inquietud durante el sueño
Pesadillas	Respiraciones ruidosas

**Cuadro 18-8. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus<sup>1</sup>**

Enfermedades microvasculares
Retinopatía
Neuropatía
Enfermedades macrovasculares
Enfermedad coronaria
Enfermedad cerebrovascular
Enfermedad vascular periférica
Enfermedades neuropáticas
Polineuropatía periférica simétrica
Neuropatías autonómicas
Mononeuropatías
Úlceras del pie
Infecciones

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Andreoli TE et al. (editores): *Cecil Essentials of Medicine*, 3rd ed. Saunders, 1993.

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Andreoli TE et al. (editores): *Cecil Essentials of Medicine*, 3rd ed. Saunders, 1993.

medad vascular constituye una causa importante de muchas de las secuelas de esta enfermedad. La enfermedad microvascular (retinopatía, nefropatía) que es específica de la diabetes y la enfermedad macrovascular (enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad vascular periférica) que ocurren con frecuencia aumentada en la diabetes contribuyen a las grandes tasas de morbilidad y de mortalidad asociadas con la diabetes. La neuropatía también produce gran morbilidad, en particular por la participación en la patogénesis de las úlceras del pie.

Aunque los diabéticos tipos 1 y 2 padecen la variedad completa de las complicaciones diabéticas, la incidencia varía con cada tipo. La enfermedad macrovascular constituye la principal causa de muerte en la diabetes tipo 2, en tanto que la insuficiencia renal secundaria a la nefropatía constituye la causa más frecuente en el tipo 1. Si bien la ceguera se presenta en ambos tipos, la principal causa de ceguera en el tipo 1 corresponde a los cambios proliferativos en los vasos retinianos (retinopatía proliferativa); y el edema macular constituye la causa más frecuente en la diabetes tipo 2. La neuropatía autonómica, una de las manifestaciones de la neuropatía diabética, es más frecuente en los diabéticos tipo 1.

1. Participación del control glucémico en la prevención de las complicaciones: durante muchos años ha existido controversia respecto a si las complicaciones crónicas de la diabetes pudiesen atribuirse directamente a los efectos del aumento en la glucosa o a otros factores genéticos, se resolvió en el último decenio con los hallazgos de importantes estudios clínicos. Esta pregunta tiene implicaciones importantes para el tratamiento de la diabetes, ya que una participación causal de los incrementos en la glucosa sugeriría que la normalización de la glucosa debería ser la meta del tratamiento (control diabético estricto o intensivo). En 1993 se publicaron los resultados de la *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), lo cual proporcionó la primera evidencia clara que el tratamiento intensivo (comparado con el tratamiento convencional) en la diabetes tipo 1 podría disminuir (por 60%) 1) el desarrollo y evolución de la retinopatía, 2) la ocurrencia de nefropatía medida por los efectos sobre la proteinuria, y 3) la ocurrencia de neuropatía en la diabetes tipo 1. Un estudio subsecuente en diabéticos tipo 2 (*United Kingdom Prospective Diabetes Study* [UKPDS]) también mostró que el control glucémico mejorado disminuye en 25% las complicaciones microvasculares en los diabéticos tipo 2.

Por el contrario, es menos clara la participación del control glucémico en la prevención de la enfermedad macrovascular, quizá porque la aterosclerosis constituye una enfermedad multifactorial fuertemente influida por otros factores de riesgo como la hipercolesterolemia, la hipertensión y el tabaquismo.

Aunque el control glucémico claramente influye en la ocurrencia de complicaciones microvasculares, los factores genéticos también pueden tener una función importante. Por ejemplo, la evidencia de varios estudios sugiere que aproximadamente 40% de los diabéticos tipo 1

puede ser en especial susceptible al desarrollo de complicaciones microvasculares graves. Se desconoce la razón para el aumento de esta susceptibilidad. Sin embargo, sugiere que hasta 60% de la diabetes tipo 1 puede no lograr los beneficios del control estricto, mientras sigue estando expuesto al aumento de riesgo de hipoglucemia, que está asociado con un control estricto, así como la inconveniencia de los regímenes intensivos de control.

2. Complicaciones microvasculares: se piensa que cuatro vías importantes contribuyen al daño microvascular inducido por hiperglucemia, que es único de la diabetes: 1) aumento del flujo de la vía de poliol, 2) aumento de la formación del producto final de la glucación avanzada (PFGA), 3) activación de la proteína cinasa C (PKC), y 4) aumento del flujo de la vía de hexosamina.

La vía poliol se ha estudiado de manera muy extensa en las células nerviosas diabéticas y también está presente en las células endoteliales (figura 18-10). Muchas células contienen aldosa reductasa, una enzima que convierte las aldohexosas, como una glucosa, a sus respectivos alcoholes (vía poliol). La hiperglucemia proporciona aumento de sustrato para esta enzima. El exceso de sorbitol producido de esta reacción no puede salir de la célula, pero en cambio es convertido en fructosa, un paso que es limitante del índice. Por tanto, el sorbitol tiende a acumularse en las células en presencia de hiperglucemia y puede ocasionar estrés osmótico. La acumulación de sorbitol se demostró en células nerviosas y epiteliales y en el cristalino del ojo, donde se asocia con la formación de catarata. La reducción de glucosa a sorbitol consume NADPH y la subsecuente oxidación de sorbitol a fructosa aumenta la proporción de la relación NADH/NAD<sup>+</sup>, efectos que también se consideran que contribuyen a la patogénesis del daño microvascular, y neuronal, en la diabetes. En las células nerviosas, se cree que los efectos mediados por sorbitol son causantes de la disminución en la conducción nerviosa. No se ha establecido bien el efecto de esta vía sobre la biología vascular.

La formación de proteínas glucadas de manera irreversible llamadas productos finales de la glucosila-

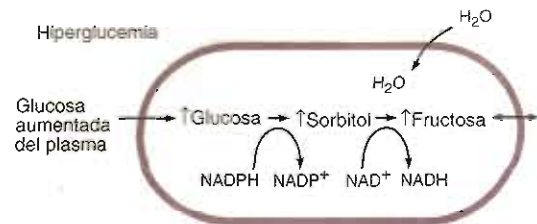


Figura 18-10. Vías del sorbitol. La hiperglucemia incrementa el sorbitol intracelular, que puede aumentar el estrés osmótico en la célula. Los cambios en los valores de NADPH y NAD<sup>+</sup>/NADH como resultado de la reducción de glucosa y de la oxidación del sorbitol, respectivamente, pueden también contribuir al daño microvascular.

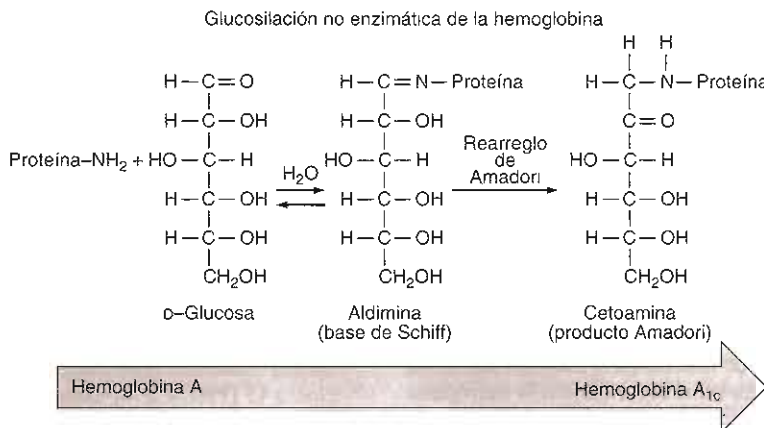


Figura 18-11. El producto Amadori. (Modificada y reproducida con autorización de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editors): *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed. Saunders, 1992.)

ción avanzada (PFGA), también se consideran que causan daño microvascular en la diabetes. Cuando la glucosa se presenta en grandes concentraciones puede reaccionar de manera no enzimática con los grupos amino en las proteínas para formar un mediador inestable, una base de Schiff, la cual en seguida es objeto de un reacomodo interno para formar una proteína glucosilada estable, también conocida como producto de la glucosilación temprana (producto Amadori) (figura 18-11). Tal reacción explica la formación de la HbA glucosilada, también conocida como HbA<sub>1c</sub>. En los diabéticos, el aumento de la glucosa da lugar al incremento en la glucosilación de la HbA dentro de los eritrocitos. Ya que los eritrocitos circulan durante 120 días, la medición de la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes diabéticos sirve como un indicador del control glucémico durante los 2 a 3 meses precedentes. Los productos de la glucosilación temprana pueden ser objeto de una serie

adicional de reacomodos y reacciones químicas, las cuales dan lugar a la formación de PFGA y éstos se enlazan de manera covalente e irreversible mediante los enlaces cruzados glucosa-derivados imidazol-pirrol-base (figura 18-12). Los PFGA pueden enlazar componentes de la matriz en la membrana basal. En los diabéticos los vasos grandes y pequeños muestran una acumulación continua de proteínas PFGA. Se tiene la hipótesis de que puede deberse a la acumulación de los PFGA o a la captura, a cargo de los PFGA, de otras proteínas plasmáticas normales como las LDL. Además, el enlace de los PFGA a receptores específicos en los macrófagos produce la liberación de citocinas que, a su vez, pueden afectar la proliferación y la función de las células vasculares. En las células endoteliales también se presentan los receptores de PFGA.

La hiperglucemia intracelular en el endotelio, que ocurre porque los transportadores de glucosa en estas

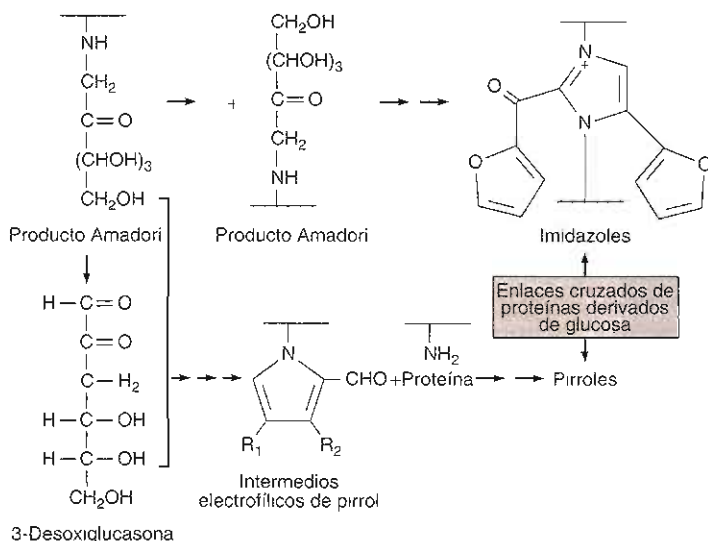


Figura 18-12. Formación de los productos finales de la glucosilación avanzada (PFGA) irreversible a partir de los productos Amadori. A través de una serie compleja de reacciones químicas, los productos Amadori pueden formar familias de enlaces cruzados imidazol-base y pirrol-base derivados de la glucosa. (Reproducida con autorización de Kohler PO, Jordan RM (editors): *Clinical Endocrinology*, Wiley, 1986.)

células no están reguladas hacia abajo en presencia de hiperglucemia, también causa un aumento en GAD, el cual a su vez, activa varias isoformas de la proteína cinasa C (PKC) que están presentes en estas células. Esta activación inapropiada de PKC altera el flujo sanguíneo y cambia la permeabilidad endotelial, en parte a través de los efectos sobre las vías del óxido nítrico.

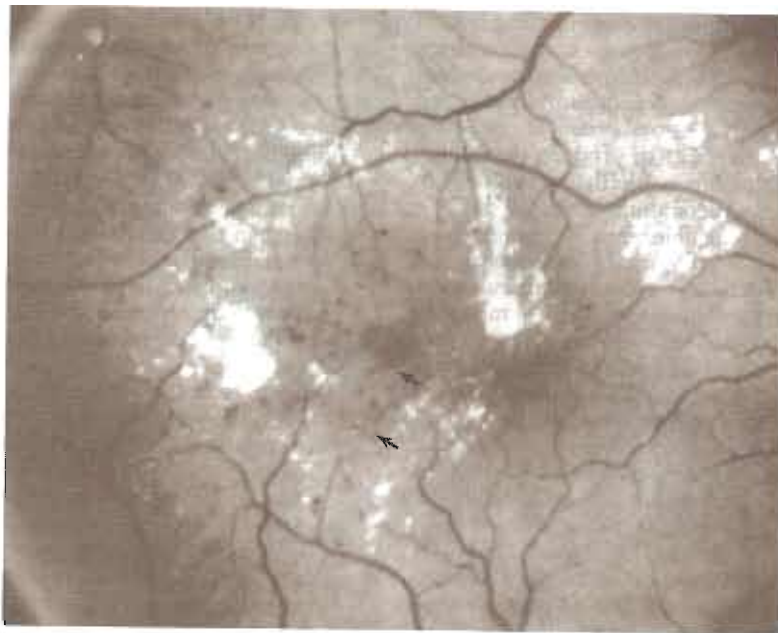
Por último, el aumento de la derivación de glucosa a través de la vía hexosamina, que contribuye a la resistencia a la insulina, también está postulada a tener una función en la enfermedad microvascular, en tanto la vía produce sustratos que, cuando el covalente está ligado a los factores de transcripción, estimula la expresión de proteínas, como un factor de crecimiento transformador e inhibidor activador del plasminógeno, que aumenta el daño microvascular.

La evidencia sugiere que estas cuatro vías pueden en realidad estar ligados por un elemento mecánico común: el estrés oxidativo inducido por hiperglucemia. En particular, el aumento en los donadores de electrones que resulta de la derivación de la glucosa a través del ciclo del ácido tricarbóxico, aumenta el potencial de la membrana mitocondrial mediante el bombeo de proteínas a través de la membrana mitocondrial interna. Este potencial aumentado prolonga la vida media de las enzimas generadoras de superóxido, aumentando de este modo la conversión de  $O_2$  a  $O_2^-$ . Los inhibidores de la formación de superóxido mitocondrial inducido por hiperglucemia impide el flujo de la vía poliol, la formación

de PFGA intracelular, la activación de PKC y la actividad de la vía hexosamina en las células endoteliales. Todavía se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

a. **Retinopatía (figura 18-13):** La diabetes constituye la principal causa de ceguera de primera vez entre los adultos estadounidenses. La retinopatía diabética acontece en dos etapas diferentes: no proliferativa y proliferativa.

La retinopatía no proliferativa se presenta con frecuencia en los diabéticos tipo 1 y tipo 2. Los microaneurismas de los capilares retinianos, que aparecen como delicadas manchas rojas, constituyen el signo detectable más temprano de la retinopatía diabética (retinopatía de fondo). Se estima que estos abultamientos en la pared capilar se vinculan con la pérdida de los pericitos que rodean y dan apoyo a las paredes vasculares. Aumenta la permeabilidad vascular. La grasa que sale de las paredes capilares excesivamente permeables aparece como manchas amarillas brillantes con bordes nítidos (exudados duros) que forman un anillo alrededor de la zona de salida. La aparición de exudados duros en la superficie de la mácula a menudo se acompaña con edema macular, la causa más frecuente de deterioro visual en la diabetes tipo 2. Conforme evoluciona la retinopatía, los signos de isquemia aparecen como un deterioro de la retinopatía de fondo (etapa preproliferativa). Las oclusiones de los capilares y de las arteriolas terminales producen



**Figura 18-13.** Retinopatía diabética. En este ojo derecho un anillo caudado indurado con diámetro de 1.5 circunda un disco con diámetro de 1.0 supratemporal al centro de la mácula. Parte del anillo está formado por una placa de exudado duro justo arriba del centro de la mácula. Dentro del anillo pueden observarse muchos microaneurismas grandes, algunos con paredes visibles (flechas). Los aneurismas están ligeramente fuera de foco porque la retina está engrosada en esta parte (edematosa) y la cámara está enfocada sobre la retina circundante. Con visión estereoscópica, se pudo observar la extensión hacia el centro de la mácula. (Cortesía de ETDRS Research Group. Reproducida con autorización de Davis MD: Diabetic retinopathy: A clinical overview. Diabetes Care 1992;15:1844. Copyright © 1992 American Diabetes Association. From Diabetes care, Vol. 15, 1992, 1844-1874, Reproducida con autorización de The American Diabetes Association.)



zonas de isquemia retiniana, las cuales aparecen como zonas amarillas poco claras con bordes indiferenciados (manchas de algodón o exudados blandos) debidos a la acumulación de detritos axonoplásmicos en las zonas de infarto. También se pueden presentar hemorragias retinianas, y las venas retinianas desarrollan dilatación segmentaria.

La retinopatía puede evolucionar a una segunda y más intensa etapa caracterizada por la proliferación de nuevos vasos (retinopatía proliferativa). La neovascularización es más prevalente en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2 (60% comparada con 10% después de 20 años) y constituye una causa importante de ceguera. Se tiene la hipótesis de que la isquemia retiniana estimula la liberación de factores promotores del crecimiento, lo cual ocasiona la formación de nuevos vasos. Sin embargo, estos capilares son anormales y la tracción entre las nuevas redes fibrovasculares y el vítreo puede dar origen a hemorragia vítreo o desprendimiento de la retina, dos causas potenciales de ceguera.

- b. Nefropatía: en EUA la diabetes constituye la principal causa de enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis o trasplante renales (44%). Aunque la enfermedad renal en etapa terminal acontece con más frecuencia en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2 (> 75% comparada con 20% después de 20 años), el tipo 2, debido a su mayor prevalencia, aporta 50% de la población diabética con enfermedad renal en etapa terminal. La enfermedad renal en etapa terminal también se presenta con más frecuencia en los nativos estadounidenses, los afroamericanos y los hispanoestadounidenses, que en las personas caucásicas no hispanos con diabetes tipo 2.

La nefropatía diabética se produce por alteración en la función glomerular (figura 18-14). Los cambios histológicos glomerulares en las diabetes tipos 1 y 2 son indistinguibles entre sí, y se presentan en algún grado en la mayoría de las personas. Las membranas basales de los capilares glomerulares se engruesan y pueden obliterar los vasos; el mesangio que rodea los vasos glomerulares aumenta como consecuencia del depósito de material similar al de la membrana basal, y puede avanzar de manera gradual sobre los vasos glomerulares; y también se esclerosan las arterias glomerulares aferente y eferente. La glomerulosclerosis por lo general es difusa, pero en 50% de los casos se acompaña con esclerosis nodular. Este componente nodular, denominado nódulos de Kimmelstiel-Wilson por los investigadores que describieron por primera vez los cambios histopatológicos en los riñones diabéticos, es patognomónico de la diabetes.

En la diabetes tipo 1 los cambios glomerulares van precedidos por una fase de hiperfiltración debida a las vasodilataciones de las arteriolas glomerulares aferente y eferente; un efecto quizá mediado por dos de las hormonas contrarreguladoras, el glucagón y la hormona del crecimiento,

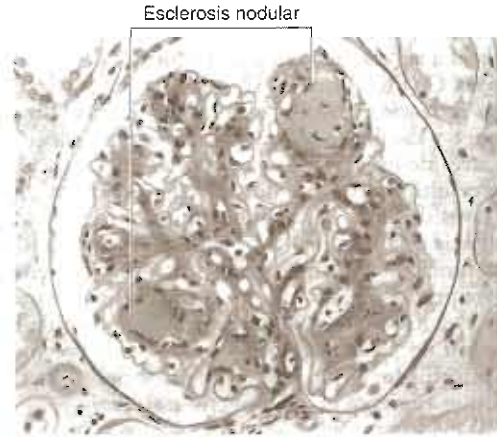


Figura 18-14. Nefropatía diabética, mostrando la glomerulosclerosis nodular (enfermedad de Kimmelstiel-Wilson). (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CR: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

o por la hiperglucemia. No está claro si esta fase de hiperfiltración temprana acontece en la diabetes tipo 2. Se ha propuesto que la presencia de lesiones ateroscleróticas en los diabéticos tipo 2 más ancianos puede evitar la hiperfiltración y explicar la menor incidencia de nefropatía clínica abierta en estas personas.

Los cambios histológicos en el glomérulo renal suceden al inicio de la evolución de la enfermedad y se acompañan con microalbuminuria, la pérdida urinaria de albúmina en cantidades indetectables mediante los métodos de urianálisis con tirilla reactiva (figura 18-15). Se estima que la albuminuria se debe a la disminución en el contenido de sulfato de heparán en la membrana basal engrosada del capilar glomerular. El sulfato de heparán, un proteoglicano con carga negativa, puede inhibir la filtración a través de la membrana basal de otras proteínas cargadas negativamente, como la albúmina; por tanto, la pérdida de dicho sulfato permite el incremento en la filtración de la albúmina.

Con el aumento de la lesión glomerular, la proteinuria se incrementa y se desarrolla la nefropatía franca (figura 18-15). La nefropatía diabética se define clínicamente por la presencia de 300 a 500 mg diarios de proteína urinaria, una cantidad que puede detectarse mediante los urianálisis normales. En la nefropatía diabética (a diferencia de otras enfermedades renales), la proteinuria continúa su incremento conforme disminuye la función renal. Por tanto, la enfermedad renal en etapa terminal va precedida por una proteinuria masiva en el rango nefrótico (> 4 g/día). La presencia de hipertensión acelera este proceso. En tanto que los diabéticos tipo 2 a menudo ya tienen hipertensión en el momento del diagnóstico, los pacientes tipo 1 por lo

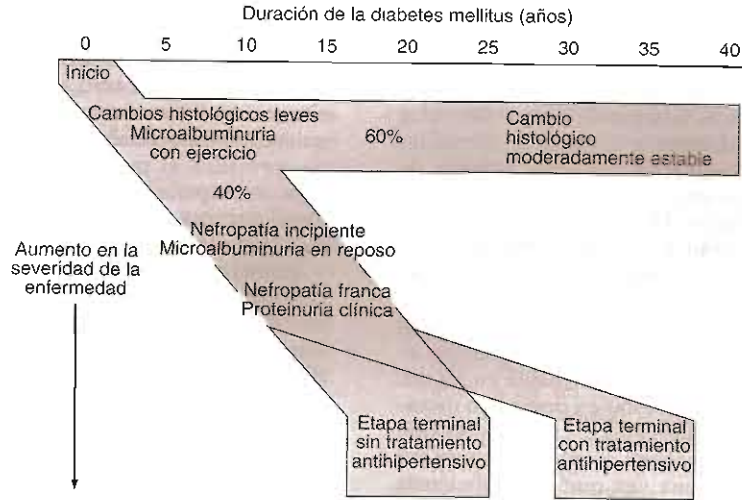


Figura 18-15. Desarrollo de la insuficiencia renal en la diabetes tipo 1. (Reproducida con autorización de Omachi R: The pathogenesis and prevention of diabetic nephropathy. West J Med 1986;145:222.)

general no desarrollan hipertensión hasta después del inicio de la nefropatía. En ambos casos, la hipertensión empeora conforme se deteriora la función renal. Por lo que, el control de la hipertensión es crucial en la prevención de la evolución de la nefropatía diabética.

La retinopatía, un proceso que también aumenta con la presencia de hipertensión, por lo general precede al desarrollo de la nefropatía. Por tanto, así en las personas diabéticas que se presentan con proteinuria en ausencia de retinopatía deben considerarse otras causas de la proteinuria.

3. Complicaciones macrovasculares: la enfermedad macrovascular aterosclerótica ocurre con mayor fre-

cuencia en la diabetes, lo cual resulta en incrementos en las incidencias de infarto del miocardio, evento vascular cerebral y claudicación y gangrena de las extremidades inferiores. Aunque la enfermedad macrovascular aporta morbilidad y mortalidad importantes en ambos tipos de diabetes, los efectos de la enfermedad en los grandes vasos son en particular devastadores en la diabetes tipo 2 y son causantes de aproximadamente 75% de las defunciones. El efecto protector del género se pierde en las mujeres con diabetes; el riesgo de aterosclerosis en ellas equivale al de los varones (figura 18-16).

Las razones del incremento tres veces mayor en el riesgo de aterosclerosis en la diabetes son: 1) aumen-

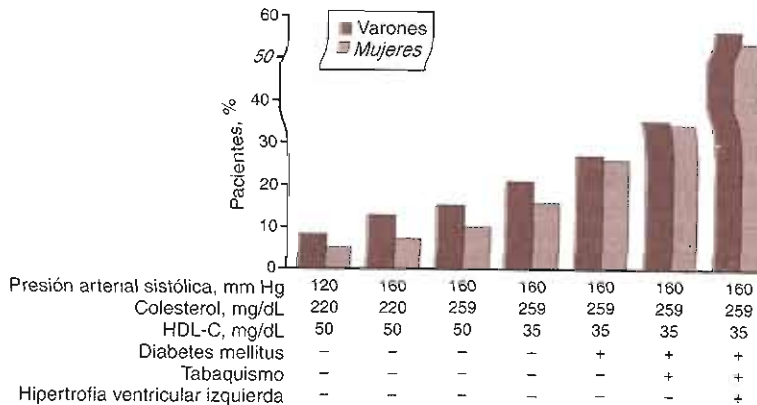


Figura 18-16. Estimado del porcentaje de pacientes que desarrolla arteriopatía coronaria durante 10 años basado en factores de riesgo. La diabetes iguala el riesgo para mujeres y varones, lo que por el contrario es más bajo para las mujeres. (Reproducida con autorización de Barrett-Conner E *et al.*: Women and heart disease: The role of diabetes and hiperglicemia. Arch Intern Med 2004;164:934.)

ta la incidencia de otros factores conocidos de riesgo, como la hipertensión y la hiperlipidemia; 2) la propia diabetes constituye un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis; y 3) al parecer la diabetes actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo conocidos para incrementar notablemente el riesgo de aterosclerosis. Por tanto, la eliminación de otros factores de riesgo puede disminuir mucho el riesgo de aterosclerosis en la diabetes (figura 18-16).

La hipertensión acontece con mayor frecuencia en la diabetes tipo 1 que en la tipo 2, y se acompaña con un incremento en el contenido de  $\text{Na}^+$  extracelular corporal total, lo cual produce expansión del volumen y supresión de la renina. A pesar de estos hallazgos similares, la epidemiología de la hipertensión en los dos subtipos sugiere que pueden estar en operación mecanismos fisiopatológicos diferentes. En la diabetes tipo 1 la hipertensión por lo general acontece después del inicio de la nefropatía, una vez que la insuficiencia renal deteriora la capacidad para excretar agua y solutos. En la diabetes tipo 2 la hipertensión a menudo se presenta en el momento del diagnóstico en aquellas personas ancianas, obesas y resistentes a la insulina. Se ha propuesto que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia pueden tener participaciones centrales en la diabetes y en la hipertensión. La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se han informado en no diabéticos con hipertensión esencial. A un conjunto de anomalías metabólicas relacionadas con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en las personas no diabéticas: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y concentraciones bajas de colesterol se le ha denominado síndrome metabólico, síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina. Se tiene la hipótesis de que las anomalías metabólicas en el síndrome metabólico se deben a la resistencia a la insulina (capítulo 11). La diabetes tipo 2, con su hiperglucemia franca que se presenta en las mismas condiciones que estas anomalías metabólicas, puede encontrarse en el extremo de una continuidad de alteraciones metabólicas descritas por estos signos.

La principal anomalía lipídica en las diabetes tipo 1 y tipo 2 mal controladas consiste en la hipertrigliceridemia, la cual se debe al aumento de las VLDL. La hipertrigliceridemia, en particular en la diabetes tipo 2, puede acompañarse con la disminución del colesterol HDL. El colesterol LDL también puede aumentar debido a la mayor producción (las VLDL se catabolizan a LDL) y la menor depuración (la deficiencia de insulina puede disminuir la actividad del receptor de LDL). Las concentraciones de las VLDL se incrementan como consecuencia de la acción deficiente de la insulina en el tejido adiposo. Esto provoca una menor depuración de las VLDL debida a la menor actividad de la lipoproteína lipasa y mayor producción de VLDL por el incremento en el flujo hacia el hígado de ácidos grasos provenientes del tejido adiposo (es decir, incremento de la lipólisis). La hipertrigliceridemia, el colesterol HDL escaso, y la abun-

dancia de colesterol LDL constituyen factores de riesgo para la aterosclerosis. El tratamiento con insulina por lo general corrige las anomalías lipoproteínicas en la diabetes tipo 1, a diferencia de las personas obesas insulinoresistentes con diabetes tipo 2, en quienes el tratamiento de la hiperglucemia a menudo no normaliza el perfil de los lípidos, a menos que vaya acompañado por disminución del peso (es decir, por una disminución concomitante en la resistencia a la insulina).

Entre las razones posibles de que la diabetes pueda constituir un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis y de que también pueda actuar sinérgicamente con otros factores de riesgo, se incluyen las siguientes: 1) modificaciones en la composición de las lipoproteínas en la diabetes que hagan a las partículas más aterógenas (es decir, incremento en las LDL pequeñas densas, incremento en las concentraciones de la  $\text{Lp[a]}$ , aumento en la oxidación y en la glucosilación de las lipoproteínas); 2) la existencia de un estado procoagulante relativo en la diabetes, el cual incluye incrementos en ciertos factores de la coagulación y en la agregación plaquetaria; 3) modificaciones proaterógenas en las paredes de los vasos debidas a los efectos directos de la hiperinsulinemia en la diabetes tipo 2, o a los bolos de insulina administrada de manera exógena (en comparación con la depuración hepática en el primer paso de la insulina secretada de manera endógena) en el caso de los diabéticos tipo 1, las cuales incluyen la promoción de la proliferación del músculo liso, la modificación del tono vasomotor y la promoción en la formación de la célula espumosa (células cargadas de colesterol que caracterizan las lesiones aterógenas); y 4) las modificaciones proaterógenas en las paredes vasculares producidas por los efectos directos de la hiperglucemia, incluso el depósito de proteínas glucosiladas, justo igual a lo que acontece en la microvasculatura.

4. Neuropatía (cuadro 18-9): la neuropatía se presenta con frecuencia en las diabetes tipo 1 y tipo 2, y constituye una causa importante de morbilidad. La neuropatía diabética puede dividirse en tres tipos

#### Cuadro 18-9. Clasificación de la neuropatía diabética

Polineuropatía distal simétrica (sensitiva >> motora)
Neuropatía autonómica
Mononeuropatía asimétrica o mononeuropatía múltiple (motora >> sensitiva)
Nervios craneales
Oculares (III >> VI > IV)
Parálisis de Bell (VII)
Nervios periféricos
Femoral
Obturador
Ciático
Mediano
Cubital

principales: 1) una polineuropatía simétrica distal y principalmente sensitiva, la cual es con mucho la más frecuente; 2) la neuropatía autónoma que se presenta con frecuencia en las personas con polineuropatía distal; y 3) las menos frecuentes neuropatías transitorias y asimétricas que afectan nervios, plexos o raíces nerviosas específicos.

a. **Polineuropatía distal simétrica:** la desmielinización de los nervios periféricos, una característica fundamental de la polineuropatía diabética, afecta de preferencia los nervios distales, y por lo general se manifiesta en la clínica por una pérdida sensitiva simétrica en la porción distal de las extremidades inferiores (distribución en calcetín) precedida de hipoestesia, hormigueo y parestesias. Estos síntomas, de inicio distal y se desplazan en sentido proximal, también pueden presentarse en las manos (distribución en guante). Las características histopatológicas de los nervios somáticos periféricos afectados incluyen la desmielinización y la pérdida de las fibras nerviosas con disminución de la regeneración axonal, acompañada con lesiones microvasculares y engrosamientos de las membranas basales. Se estima que la activación de la vía de los polioles en las células nerviosas tiene una participación importante en la inducción de la neuropatía simétrica distal de la diabetes. Además, la evidencia sugiere que la enfermedad microvascular acompañante de estas lesiones neurales también puede contribuir a la lesión nerviosa. La presencia de anticuerpos para antígenos en pacientes con neuropatía también sugiere un posible componente inmunitario para este trastorno. Por último, los defectos en la producción o entrega de los factores neutróficos, como el factor de crecimiento nervioso (NGF), también se consideran que tienen una función en la patogénesis de la neuropatía distal simétrica.

b. **Neuropatía autónoma:** la neuropatía autónoma acompaña a menudo a la neuropatía simétrica periférica, se presenta con mayor frecuencia en la diabetes tipo 1, y puede afectar todos los mecanismos del funcionamiento autónomo, de manera más notable a los que involucran los sistemas cardiovascular, genitourinario y gastrointestinal. Se dispone de menos información respecto a los cambios morfológicos que tienen lugar en los nervios autónomos afectados, pero las similitudes con las modificaciones en los nervios somáticos sugieren una patogénesis común.

La taquicardia persistente en reposo y la hipotensión ortostática constituyen signos de afección cardiovascular fáciles de valorar en el examen físico. La hipotensión ortostática puede ser bastante severa. La disfunción eréctil se presenta en más de 50% de los varones diabéticos y se debe a factores neurógenos (control parasimpático de la vasodilatación peneana) y vasculares. La disfunción sexual en las mujeres diabéticas no ha sido bien estudiada. La pérdida de la sensación vesical y la dificultad en el vaciado de la vejiga (vejiga neurógena) dan lugar a la incontinencia por rebosamiento y a un mayor riesgo

de infecciones en las vías urinarias debido a la orina residual. Los trastornos motores pueden presentarse a todo lo largo del tracto gastrointestinal, y resultar en retardo del vaciamiento gástrico (gastroparesia), estreñimiento o diarrea. La anhidrosis en las extremidades inferiores puede dar lugar a diaforesis excesiva en la parte superior del cuerpo como un medio para disipar el calor, lo cual incluye el incremento en la diaforesis en respuesta a la ingestión de alimentos (sudoración gustativa). La neuropatía autónoma también puede presentarse en una disminución de las respuestas del glucagón y de la adrenalina a la hipoglucemia.

c. **Mononeuropatía y mononeuropatía múltiple:** el inicio súbito y por lo general doloroso de pérdida motora en un nervio craneal o periférico aislado (mononeuropatía) o en múltiples nervios aislados (mononeuropatía múltiple), sucede con menos frecuencia que la polineuropatía simétrica o la neuropatía autónoma. Se estima que la oclusión y la isquemia vasculares tienen una participación central en la patogénesis de estas neuropatías asimétricas focales, las cuales por lo general son de duración limitada y se presentan con mayor frecuencia en los diabéticos tipo 2.

El III par constituye el par craneal afectado con mayor frecuencia, lo cual produce cefalea ipsilateral seguida por ptosis y oftalmoplejía respetando la pupila. Los nervios periféricos por lo general se afectan en los sitios de posible compresión (p. ej., el nervio cubital en el codo; el nervio mediano en la muñeca).

5. **Úlceras diabéticas del pie:** la polineuropatía simétrica, manifestada en el examen clínico por disminuciones en las sensaciones cutáneas vibratoria y a la presión, y ausencia de reflejos aquileos, constituye la principal causa de las úlceras diabéticas del pie, y se presenta en 75 a 90% de los diabéticos con estas úlceras. Las úlceras diabéticas del pie a menudo dar lugar a las amputaciones como consecuencia de la isquemia por las enfermedades macrovasculares (presente en 30 a 40% de los diabéticos con úlceras del pie) y microvascular, por las infecciones debidas a las modificaciones en la función del neutrófilo y a la insuficiencia vascular, y por la cicatrización defectuosa debida a razones desconocidas. La tasa de mortalidad a tres años para los diabéticos que son objeto de amputaciones es de 50%.

6. **Infección:** en la diabetes mal controlada se encuentran alteradas la quimiotaxia y la fagocitosis del neutrófilo. También puede estar anormal la inmunidad mediada por linfocito T. Además, las lesiones vasculares pueden impedir el flujo sanguíneo y evitar que las células inflamatorias lleguen a las heridas (p. ej., úlceras del pie) u otros sitios de posible infección. Por tanto, las personas con diabetes están más propensas a desarrollar infecciones y éstas pueden ser más severas. Como resultado, en los diabéticos se presentan con mayor frecuencia ciertas infecciones comunes (p. ej., infecciones por *Candida*, enfermedad periodontica). En los diabéticos también se presentan diversas infecciones poco comunes; es decir, papilitis necrosante; mucormicosis de los senos nasales que invade la órbita y el

cráneo; y otitis externa maligna por *Pseudomonas aeruginosa*.



## AUTOEVALUACIÓN

26. ¿En qué consiste el mecanismo por el cual la diabetes mellitus tipo 1 ocasiona un balance nitrogenado negativo y emaciación proteínica?
27. ¿En qué consisten algunas de las manifestaciones agudas de la diabetes mellitus?
28. Describir los mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la cetoacidosis diabética.
29. Explicar la razón del incremento aparente en las cetonas con el tratamiento apropiado de la cetoacidosis.
30. Explicar el motivo de que en la diabetes mellitus tipo 2 el coma hiperosmolar sin cetosis se presente con más frecuencia que la cetoacidosis.
31. ¿Cuáles complicaciones crónicas de la diabetes mellitus pueden exacerbar la hipoglucemia iatrogénica?
32. ¿En qué estriban las complicaciones microvasculares y macrovasculares más frecuentes de la diabetes mellitus de larga duración, y cuáles son los mecanismos fisiopatológicos correspondientes?
33. ¿Cuáles son las principales conclusiones de la DCCT y el VRPDS?
34. ¿Qué vías activadas por la tensión oxidativa son propuestas para contribuir al desarrollo de las complicaciones de la diabetes mellitus?
35. ¿Cuáles son las características de las retinopatías no proliferativa y proliferativa en la diabetes mellitus?
36. ¿Cuáles son los cambios anatómicos y fisiológicos observados durante la evolución de la nefropatía diabética?
37. ¿Precede por lo general la nefropatía a la retinopatía en los pacientes con diabetes mellitus?
38. Sugerir tres razones del aumento en el riesgo de aterosclerosis en la diabetes mellitus.
39. ¿En qué consisten las diferencias probables en la fisiopatología de la hipertensión en la diabetes mellitus tipo 1 en comparación con el tipo 2?
40. ¿Cuáles son los tres tipos principales de neuropatía que se observan en la diabetes mellitus de larga duración? ¿Cuáles son los síntomas y signos comunes de cada una?
41. ¿Qué tipos de infecciones se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con diabetes mellitus, y por qué?

## INSULINOMA

### Presentación clínica

La presencia de hipoglucemia en ayuno en una persona por lo demás saludable, por lo general se debe a un tumor secre-

tor de insulina de las células B de los islotes de Langerhans (insulinoma; cuadro 18-10). Aunque el insulinoma constituye el tumor más frecuente de la célula del islote, se trata de un trastorno muy infrecuente. Los insulinomas se presentan con más frecuencia entre el cuarto y séptimo decenio de la vida, si bien pueden presentarse más temprano, en particular concomitantes con la neoplasia endocrina múltiple tipo I (NEM I), un síndrome neoplásico caracterizado por tumores de las paratiroides, de la hipófisis y del páncreas endocrino (capítulo 17). El diagnóstico de la hipoglucemia se basa en la tríada de Whipple: 1) síntomas y signos de hipoglucemia, 2) una concentración plasmática disminuida de glucosa, y 3) la reversibilidad de los síntomas con la administración de glucosa.

### Etiología

En la mayor parte de los casos los insulinomas consisten en lesiones solitarias benignas compuestas de espirales de células B secretoras de insulina. Los tumores múltiples, si bien infrecuentes (< 10%), se presentan más a menudo en los pacientes con NEM I. Menos de 10% de estos tumores son malignos, en cuanto determinado esto por la presencia de metástasis.

### Patología y patogénesis

Las concentraciones inapropiadamente grandes de insulina en situaciones normalmente caracterizadas por una menor secreción de insulina (p. ej., fatiga, ayuno) resultan de la hipoglucemia. Normalmente, las concentraciones de la insulina disminuyen en los estados posabsorción y de ayuno, lo cual da lugar a un incremento en la salida de la glucosa hepática estimulada por el glucagón, y a una disminución en la disposición de la glucosa mediada por la insulina en la periferia; todo lo cual conserva las concentraciones séricas normales de la glucosa. Con el ejercicio, la disminución de la glucosa permite a los músculos utilizar el glucógeno, al glucagón y a otras hormonas contrarreguladoras incrementar la liberación de la glucosa hepática; y a las hormonas contrarreguladoras movilizar los ácidos grasos para la cetogénesis y la oxidación de dichos ácidos grasos a cargo del músculo. Con un insulinoma se conserva el aumento en las concentraciones de la insulina durante el ayuno y el ejercicio. En esta circunstancia se suprime la liberación de la glucosa hepática mediada por el glucagón, en tanto que continúa la captación periférica de la glucosa mediada por la insulina; y la insulina estimula la síntesis hepática de ácidos grasos y el almacenamiento periférico de éstos, al tiempo que suprime la movilización de los ácidos grasos y la cetogénesis hepática. El resultado es la hipoglucemia inducida por ayuno o con el ejercicio, en ausencia de cetosis.

### Manifestaciones clínicas

Las personas con insulinomas a menudo permanecen sintomáticas durante años antes del diagnóstico y se autotratan con ingestiones frecuentes de alimento. No

Cuadro 18-10. Síndromes asociados con tumores de las células de los islotes<sup>1</sup>

Tumor	Manifestaciones principales	Manifestaciones menores	Otras hormonas en tumor o plasma	Porcentaje de malignidad	Hiperplasia	Síndrome NEM
Insulinoma	Adrenérgicos: palpitaciones, temblores, hambre, diaforesis Neuroglucopénicos: confusión, convulsiones, déficit focal transitorio, coma	Deficiencias neurológicas permanentes	PP, somatostatina, GRH	10%	Ocasional	10%
Gastrinoma	Úlcera péptica, aumento de la secreción ácida	Diarrea, malabsorción, pérdida de peso, vaciamiento gástrico rápido	ACTH, insulina, glucagón, VIP, 5-HIAA, MSH, somatostatina, calcitonina, PP	40 a 60%	10%	25%
VIPoma	Diarrea acuosa, hipopotasemia, hipoclorhidria	Hipercalcemia, hiperglucemia, debilidad, hipomagnesemia	PHM, PP, prostaglandinas (?), GRH, gastrina	40%	20%	Raro
Glucagonoma	Exantema, diabetes, pérdida de peso y anemia	Diarrea, dolor abdominal, enfermedad tromboembólica	PP, VIP, 5-HIAA, gastrina, insulina	60%	Ocasional	Ocasional
Somatostatina	Diabetes, colelitiasis, esteatorrea, malabsorción, pérdida de peso	Indigestión, dolor abdominal, anemia, diarrea, obstrucción ductal, hipoglucemia	ACTH, gastrina, calcitonina, PGE <sub>2</sub> , glucagón, GRH, PP, VIP, 5-HIAA, sustancia P	66%	Ninguna informada	Un caso (NEM IIa o IIb; informes de casos)
PPoma	Ninguno	Diarrea acuosa, hipocalcemia, aclorhidria, dolor abdominal, pérdida de peso	Glucagón, insulina, somatostatina, VIP	40%	Ocasional	25%

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JC (editores): *Cecil Textbook of Medicine*, 19th ed. Saunders, 1992.

ACTH = hormona adrenocorticotrófica  
GRH = hormona liberadora de la hormona de crecimiento  
5-HIAA = ácido 5-hidroxiindolacético  
NEM = neoplasia endocrina múltiple  
MSH = hormona estimulante del melanocito

PGE<sub>2</sub> = prostaglandina E<sub>2</sub>  
PHM = péptido histidina metionina  
PP = polipéptido pancreático  
VIP = polipéptido intestinal vasoactivo

todos los pacientes presentan hipoglucemia matutina en ayuno (sólo 30% de los pacientes con insulinoma desarrolla hipoglucemia después de un ayuno diagnóstico de 12 h). A menudo presentan hipoglucemia durante la tarde, en particular cuando la precipita el ejercicio. Ya que el alcohol, igual que la insulina, inhibe la gluconeogénesis, la ingestión de éste también puede precipitar los síntomas. Un gran porcentaje de las personas con insulinoma presenta síntomas neuroglucopénicos y autonómicos (cuadro 18-7). La confusión (80%), la pérdida de la conciencia (50%) y las convulsiones (10%) a menudo dan lugar a diagnósticos equivocados de trastornos psiquiátricos o neurológicos.

La hipoglucemia en ayuno se puede deber al aumento de la insulina, como en el caso del insulinoma, o a efectos no mediados por la insulina, como la pérdida de las hormonas contrarreguladoras (p. ej., pérdida del cortisol en la enfermedad de Addison), la lesión hepática intensa que evita la producción hepática de glucosa, la pérdida de los depósitos periféricos de sustratos para

la producción hepática de glucosa (p. ej., caquexia), o a algunos estados de aumento considerable en la utilización de la glucosa (p. ej., sepsis, cáncer). Para diferenciar la hipoglucemia en ayuno mediada por la insulina de la no mediada por insulina, los pacientes sospechosos de tener un insulinoma se someten a un ayuno diagnóstico durante el cual se miden las concentraciones de la glucosa, la insulina y el péptido C. Un nivel elevado en las concentraciones de insulina en un caso de hipoglucemia es diagnóstico de una hipoglucemia mediada por insulina.

La causa de hipoglucemia mediada por insulina adicionales al insulinoma incluyen la inyección subcutánea de insulina, o la ingestión de hipoglucemiantes orales estimulantes de la insulina endógena (sulfonilureas) o la presencia de anticuerpos contra la insulina. El enlace de la insulina a los anticuerpos evita la acción de la insulina, pero la liberación de ésta en un momento inadecuado provoca hipoglucemia. La administración subcutánea de insulina se puede descartar mediante las mediciones del péptido C. Ya que la insulina y el péptido C se secretan

juntos y al mismo tiempo, los insulinomas producirán aumentos en ambos, en tanto que con las inyecciones subcutáneas de insulina un incremento por insulina exógena no irá a la par con el aumento del péptido C. De igual manera, los anticuerpos contra la insulina no resultan en aumentos de las concentraciones del péptido C. Ya que los fármacos de la sulfonilurea estimulan la secreción de la insulina endógena (y, por tanto, la del péptido C), el insulinoma y la ingestión inadecuada de estos fármacos sólo puede diferenciarse con la medición de las concentraciones del fármaco.

## OTROS TUMORES PANCREÁTICOS SECRETORES DE HORMONAS

### 1. GLUCAGONOMA

Los glucagonomas por lo general se diagnostican por la aparición de una erupción características en las personas de edad media con diabetes mellitus leve (cuadro 18-10). Las concentraciones de glucagón por lo general aumentan 10 veces respecto a los valores normales, pero pueden incluso incrementarse 100 veces.

El eritema migratorio necrosante comienza como una erupción eritematosa en la cara, el abdomen, el perineo o las extremidades inferiores. Después del desarrollo de induración con vesículas centrales, las lesiones forman costra y en seguida se resuelven, pero dejan una zona de hiperpigmentación. Estas lesiones pueden ser causadas por una insuficiencia nutricional, como la hipoproteinemia, que se presenta como consecuencia de la estimulación excesiva por el glucagón de la captación hepática de aminoácidos y la utilización de éstos como combustible para la gluconeogénesis, más que del efecto directo del glucagón sobre la piel. La aparición de la erupción constituye una manifestación tardía de la enfermedad.

En la mayoría de los pacientes se presenta diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa debido al incremento en la estimulación de la liberación de la glucosa hepática como consecuencia del aumento inadecuado en las concentraciones del glucagón. Las concentraciones de la insulina se incrementan de manera secundaria. Por tanto, la diabetes es leve y no se acompaña de cetosis estimulada por el glucagón, ya que hay suficiente insulina para suprimir la lipólisis y esto limita los posibles sustratos para la cetogénesis.

Los glucagonomas también pueden acompañarse de anemia y diversos síntomas gastrointestinales inespecíficos vinculados con la disminución en la movilidad intestinal.

Si bien estos tumores son solitarios y de lento crecimiento, por lo general son grandes y a menudo tienen metástasis en el momento del diagnóstico, lo cual dificulta la resección quirúrgica. El octreótido, un análogo sintético de la somatostatina, se puede utilizar para disminuir los síntomas, ya que suprime la secreción del glucagón.

### 2. SOMATOSTATINOMA

Los somatostatinomas se presentan con una variedad de síntomas gastrointestinales en las personas con diabetes leve. Sin embargo, estos tumores en extremo infrecuentes se encuentran de manera casi uniforme incidentalmente durante las operaciones por colestiasis u otras molestias abdominales, ya que los síntomas de presentación son inespecíficos y bastante frecuentes en la población adulta. La documentación de un aumento en las concentraciones de la somatostatina confirma el diagnóstico.

Con la secreción excesiva de somatostatina con frecuencia se presenta una tríada clásica de síntomas: diabetes mellitus debida a la inhibición de las secreciones de insulina y glucagón; colestiasis debida a la inhibición de la motilidad de la vesícula biliar; y esteatorrea debida a la inhibición de la función pancreática exocrina. También se presentan hipoclorhidria, diarrea y anemia.

En las diabetes tipo 1 y tipo 2 se agravan los efectos de la deficiencia insulínica por la presencia de aumentos en las concentraciones del glucagón, a diferencia de lo que pasa con los somatostatinomas, que suprimen la insulina y el glucagón. Por tanto, la hiperglucemia resultante de la insulinopenia está moderada por la ausencia de la estimulación de la liberación de glucosa hepática por el glucagón. Aunque la disminución en las concentraciones de insulina es permisiva de la lipólisis, la insuficiencia del glucagón evita la cetogénesis hepática. Por lo que, la diabetes concomitante con los somatostatinomas es leve y no propensa a la cetosis.

Si bien la mayor parte de los somatostatinomas se presenta en el páncreas, una cantidad importante se localiza en el duodeno o en el yeyuno. Igual que los glucagonomas, los somatostatinomas a menudo son solitarios y grandes, y con frecuencia con metástasis en el momento del diagnóstico.



## CASOS CLÍNICOS

(Véase el Capítulo 25 para las respuestas de los casos clínicos)

Jonathan Fuchs, MD, MPH

### CASO 65

Un varón indigente de 58 años de edad con diabetes tipo 2 de larga evolución tratada con insulina se diagnosticó con celulitis de la extremidad inferior derecha. Tomó durante la semana pasada un antibiótico oral prescrito, pero no ha notado mucha mejoría. Durante los últimos dos días notó fiebre y escalofríos intermitentes, náuseas con escasa ingestión oral y eritema en su pierna derecha que se diseminó en sentido proximal. Durante la noche siguiente al ingreso, un amigo nota que está confundido y llama al 911. En la sala de urgencias, sólo se encuentra orientado con respecto a

su nombre. El paciente presenta taquipnea, con respiración profunda con frecuencia de 24 por minuto. Tiene fiebre, su temperatura es de 38.8 °C. Su tensión arterial es normal, pero su frecuencia cardiaca es elevada, de 112 lpm.

En la exploración se encuentra un varón delirante, desaseado con aliento de olor afrutado. Su extremidad inferior derecha presenta eritema intenso e hipersensibilidad exquisita a la palpación. La química sanguínea revela concentración de glucosa de 488 mg/dL, 3.7 mg/dL de potasio y 132 mg/dL de sodio. La prueba urinaria con tira reactiva tiene resultado positivo intenso para cetonas.

### Preguntas

- Describir los precipitantes de la cetoacidosis en este paciente diabético
- ¿Cuál es la causa de su estado mental alterado?
- Describir el patrón respiratorio del paciente. ¿Cuál es el mecanismo patogénico?
- ¿Cuáles son los aspectos importantes a considerar para reponer los electrolitos en este paciente?

### CASO 66

Un varón de 61 años de edad se mudó recientemente a San Francisco y está en el proceso de restablecer su atención primaria. Durante una revisión completa por sistemas refiere que tiene un historial de "ataques hipoglucémicos" desde hace tres años. Estos periodos cortos de mareo, confusión, palpitaciones y temblor con frecuencia ocurren al final de la tarde mientras trota. Los síntomas se alivian después de ingerir una bebida deportiva azucarada. No tiene antecedente de diabetes o cáncer. La exploración física no muestra datos relevantes y una prueba de glucemia en ayuno en la clínica indica 93 mg/dL. Al sospechar que un estado hipoglucémico inducido por un insulinooma puede ser la causa de los síntomas, el médico solicita una prueba de glucosa, insulina y péptido C en un periodo de ayuno.

### Preguntas

- Describir la tríada de Whipple en el diagnóstico de la hipoglucemia.

- ¿Qué datos de los antecedentes sugieren la presencia de un insulinooma? Describir la patogénesis.
- ¿En qué forma las pruebas solicitadas ayudarían a identificar la causa de la hipoglucemia?

### CASO 67

Una mujer de 52 años de edad con antecedente de diabetes de tres años de evolución, controlada con dieta, se presenta con su médico de atención primaria y se queja de una "erupción pertinaz por hiedra venenosa" en sus piernas. Se presentó dos veces al centro de atención de urgencia y recibió una crema tópica con esteroides potentes para un exantema eritematoso persistente con vesículas en la región central. Una revisión por sistemas reveló diarrea y estreñimiento intermitente, así como pérdida de peso. Se midió el nivel sérico de glucagón y resultó ser 20 veces mayor a lo normal.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa del exantema de esta paciente? ¿Cuál es el mecanismo propuesto?
- Describir la patogénesis propuesta de la diabetes en este caso.
- ¿Cuál es el pronóstico para la vida de la paciente?

### CASO 68

Al momento de una colecistectomía laparoscópica electiva por litiasis biliar en una mujer de 44 años de edad con diabetes leve y diarrea crónica, se descubre una masa solitaria de 3 x 4 cm en la superficie del duodeno. Se observa linfadenopatía en el omento. La biopsia demuestra un somatostatinoma de grado alto con metástasis a los ganglios linfáticos.

### Preguntas

- ¿Por qué los pacientes con un somatostatinoma están predispuestos a la colelitiasis?
- ¿Por qué la cetosis es una secuela poco probable de la diabetes inducida por un somatostatinoma?

## REFERENCIAS

### Diabetes mellitus

Anjos S, Polychronakos C: Mechanisms of genetic susceptibility to type 1 diabetes: Beyond HLA. *Mol Genet Metab* 2004;81:187.

Bloomgarden ZT: Type 2 diabetes in the young: The evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004;27:998.

Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813.



- Ciulla TA *et al.*: Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: Pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 2003;26:2653.
- Cryer PE: Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:973.
- Elbein SC: Perspective: The search for genes for type 2 diabetes in the postgenome era. *Endocrinology* 2002;143:2012.
- Gale EAM: Can we change the course of betacell destruction in type 1 diabetes? *N Engl J Med* 2002;346:1740.
- Jeffcoate WJ, Harding KG: Diabetic foot ulcers. *Lancet* 2003;361:1545.
- Kitabchi AE *et al.*: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131.
- Matthaei S *et al.*: Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocr Rev* 2000;21:585.
- Mokdad AH *et al.*: Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000;23:1278.
- Nandi A *et al.*: Mouse models of insulin resistance. *Physiol Rev* 2004;84:623.
- Obrosova IG: Update on the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2003;3:439.
- Rossetti L: Perspective: Hexosamines and nutrient sensing. *Endocrinology* 2000;141:1922.
- Sam S, Dunaif A: Polycystic ovary syndrome. *Syndrome XX?* *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:365.
- Shuldiner AR *et al.*: Resistin, obesity and insulin resistance—The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001;345:1345.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837.
- Weedon MN *et al.*: Metaanalysis and a large association study confirm a role for calpain10 variation in type 2 diabetes susceptibility. *Am J Human Genet* 2003;73:1208.

### Insulinoma, glucagonoma y somatostatina

- Chastain MA: The glucagonoma syndrome: a review of its features and discussion of new perspectives. *Am J Med Sci* 2001;321:306.
- Drucker DJ: Glucagonlike peptides. Regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Mol Endocrinol* 2003;17:161.
- Mansour JC, Chen H: Pancreatic endocrine tumors. *J Surg Res* 2004;120:139.

## Trastornos del hipotálamo y de la hipófisis

Tobias Else, MD, Gary D. Hammer, MD, PhD y Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD

El hipotálamo es la parte del encéfalo donde la actividad del sistema nervioso autónomo y las glándulas endocrinas controlan directamente varios sistemas y órganos corporales, está integrada con los impulsos de los centros superiores que dan origen a las emociones y al comportamiento. Por tanto, el hipotálamo sirve para asegurar que: 1) el organismo responda de manera apropiada a las variaciones de los diversos puntos de calibración internos (incluso los puntos de calibración para la temperatura, el volumen, la osmolalidad, la saciedad y el contenido de grasa corporal); 2) las respuestas a tales variaciones del punto de calibración incluyen la actividad coordinada de los sistemas nervioso y endocrino; y 3) las emociones y el comportamiento manifestados sean apropiados respecto a las respuestas reflejas desencadenadas para corregir tales variaciones de los puntos de calibración internos. La siguiente descripción expone la función integrante del hipotálamo con respecto a la coordinación de las respuestas endocrina y del SNC.

La pérdida de volumen intravascular por cualquier causa activa las respuestas autonómicas neurales, en especial a través del sistema nervioso simpático para retener el líquido y los electrolitos, conservan la presión arterial mediante la contracción del músculo liso vascular, y conservan el gasto cardíaco mediante el incremento de la frecuencia cardíaca. El efecto de estas respuestas neurales inmediatas se refuerza por activación de varios sistemas hormonales. En respuesta a la disminución en el volumen vascular, el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa y el sodio es retenido. De manera adicional, el aumento de osmolaridad desencadena la sed y ocasiona la liberación de vasopresina (hormona antidiurética ADH) de las neuronas hipotalámicas que terminan en la hipófisis posterior y que resultan en la absorción de agua libre en el riñón. En resumen, el cuerpo mantiene el volumen intravascular por medio de la regulación de la absorción de sodio a través de la aldosterona, en tanto regula la osmolaridad incrementando el consumo de líquidos (sed) y la retención de agua libre por la vasopresina.

Las emociones interactúan con estos sistemas para coordinar la conducta apropiada y las respuestas hormo-

nales. El temor y el dolor activan los centros límbicos, hipotalámicos y otros para coordinar las conductas defensivas respectivas (pelea o huida) y las estereotípicas de recuperación. Estas respuestas emocionales a los diferentes estresantes (p. ej., una amenaza percibida al cuerpo; temor) también activan el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que coordina la respuesta del estrés de los mamíferos a través de la preparación del cuerpo para la pelea y la huida y a través de la movilización de las reservas de energía. Cualquier clase de estrés (p. ej., estrés físico, mental, metabólico) conduce a la liberación de hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo y de la adrenocorticotropina (ACTH; hipófisis) consecuente y la secreción de cortisol (corteza suprarrenal). Por ejemplo, la inanición ocasiona la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y finalmente el aumento de la gluconeogénesis mediada por cortisol para mantener las funciones fisiológicas básicas.

La hipófisis constituye la pareja del hipotálamo en el lado corporal de la interfase mente-cuerpo. Alguna vez considerada como la "glándula maestra" en la regulación de los sistemas neuroendocrinos, en la actualidad se sabe que la hipófisis es un "administrador intermedio" que responde a los impulsos provenientes del encéfalo (por medio del hipotálamo) y del cuerpo (por medio de las diversas glándulas endocrinas periféricas).

El marco fundamental para la función hipotalamo-hipófisis corresponde al eje neuroendocrino, una cascada de productos hormonales interactuantes provenientes de las regiones del SNC hacia el hipotálamo, la hipófisis anterior, los órganos terminales endocrinos periféricos y los tejidos blanco periféricos. Algunos ejes neuroendocrinos involucran las hormonas liberadas por el hipotálamo que estimulan a las células en la hipófisis anterior para secretar otras hormonas en la circulación sistémica. Cada una de estas hormonas de la hipófisis anterior viaja hasta una glándula endocrina distante para estimular la secreción de otras hormonas que afectan diversos tejidos blanco. Por tanto, los trastornos en el hipotálamo y en la hipófisis tienen consecuencias importantes para los mecanismos fisiopatológicos de una gran variedad de

trastornos que involucran muchos tejidos y órganos diferentes.

Este capítulo se centra en cinco alteraciones. Los primeros cuatro problemas reflejan la diversidad de las alteraciones hipofisarias: adenomas hipofisarios, panhipopituitarismo, exceso de vasopresina y deficiencia de vasopresina. El último, la obesidad, es uno en los que el hipotálamo desempeña una función crucial y tiene implicaciones enormes para enfermedades que afectan muchos otros sistemas orgánicos.

## ESTRUCTURAS Y FUNCIONES NORMALES DEL HIPOTÁLAMO Y DE LA HIPÓFISIS

### ANATOMÍA, HISTOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

El hipotálamo consiste en un área del cerebro con límites difusos localizada en el piso y las paredes del tercer ventrículo, por debajo del surco hipotalámico e incluye aproximadamente 1% de la masa encefálica (figura 19-1). Los núcleos hipotalámicos consisten en racimos neuronales cuyos cuerpos celulares se localizan en regiones discretas (figura 19-2). Desde estos núcleos las neuronas hipotalámicas envían proyecciones a otras partes de los sistemas nerviosos central y periférico, y secretan las hormonas que hacen posible el control jerarquizado de diversos procesos fisiológicos (cuadro 19-1).

El hipotálamo está conectado con la hipófisis por un tallo en la base del cerebro que está compuesto de axones de algunas neuronas hipotalámicas con botones terminales que incluyen la hipófisis posterior (figura 19-3). Las neuronas de la hipófisis posterior secretan las hormonas peptídicas, oxitocina y vasopresina, directamente en la circulación sistémica. Por otro lado, el desarrollo de la hipófisis anterior desde el ectodermo oral está dirigido por un programa justo de activación consecutiva de los diferentes factores de transcripción en los tipos de células de diferenciación de la hipófisis (figura 19-4). La hipófisis está revestida de una cápsula fibrosa dura, colocada en el hueso de la silla turca. La hipófisis está limitada por arriba por el quiasma óptico y lateralmente por los senos cavernosos y las estructuras que los atraviesan (arteria carótida interna, pares craneales III, IV, primera y segunda ramas del V y VI).

En áreas del hipotálamo los capilares están fenestrados, algunas neuronas hipotalámicas están involucradas en detectar varios estímulos químicos específicos en el torrente sanguíneo. Estas neuronas sensitivas transmiten la información respecto a los cambios en los estímulos (p. ej., cambio en la osmolalidad) a otras neuronas hipotalámicas involucradas en diversos tipos de actividades secretoras específicas.

Otras neuronas hipotalámicas secretan hormonas peptídicas en un lecho capilar especializado denominado el sistema porta hipofisario. La sangre en este sistema capilar fluye directamente desde la eminencia media hacia la hipófisis anterior, en la cual células específicas tienen receptores para las diversas hormonas hipotalámicas presentes. La unión de las hormonas hipotalámicas con sus receptores en las células de la hipófisis anterior

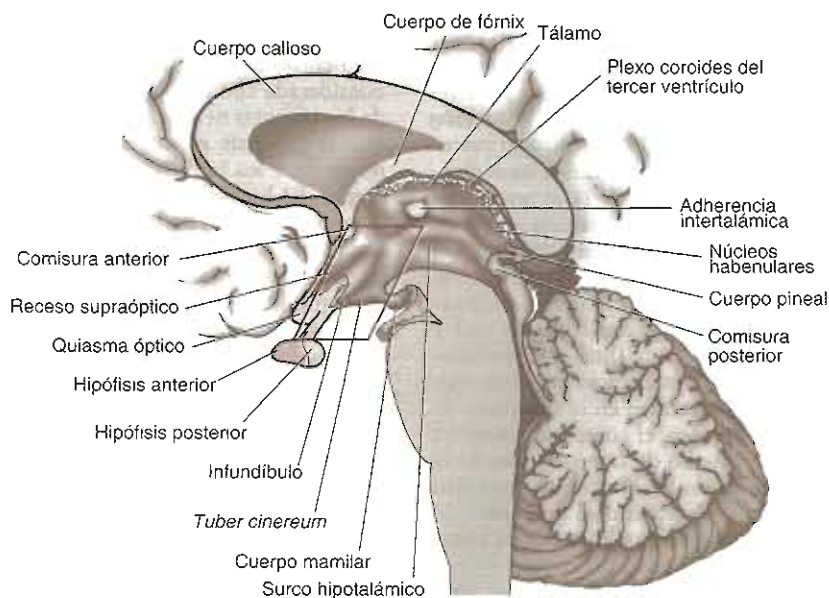


Figura 19-1. Corte sagital del cerebro para mostrar el diencéfalo. (Reproducida con autorización de Chusid JG: *Correlative Neuroanatomy and Functional Neurology*, 19th ed. Originalmente publicado por Lange Medical Publications. Derechos reservados, 1998 por The McGraw-Hill Companies Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

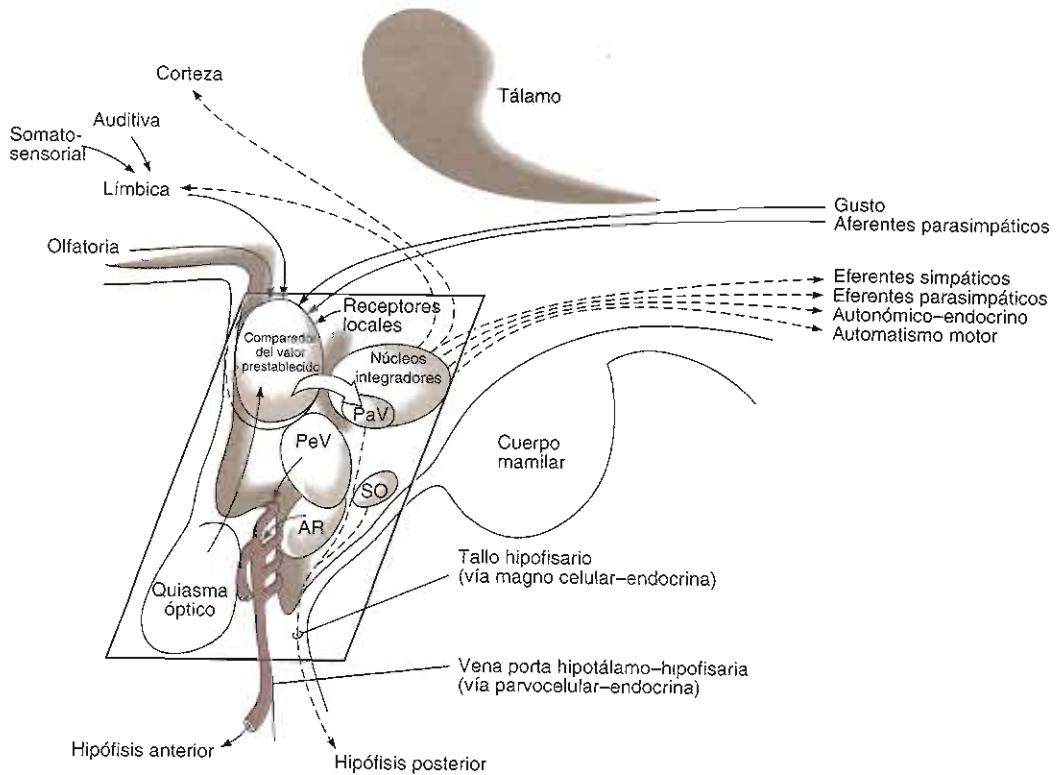
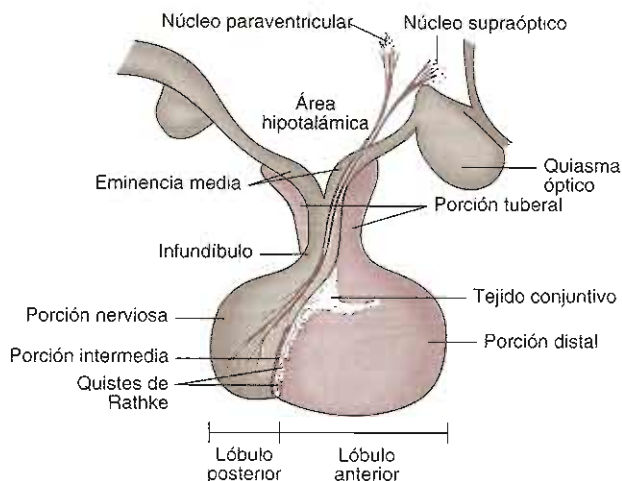


Figura 19-2. Organización funcional del hipotálamo. AR, núcleo arqueado; PaV, núcleo paraventricular; PeV, núcleo periventricular; SO, núcleo supraóptico. (Reproducida con autorización de Saper CB: Hypothalamus. En: *Neurobiology of Disease*. Pearlman AL, Collins RC [editores]. Oxford Univ Press, 1990.)

Cuadro 19-1. Funciones de los núcleos hipotalámicos<sup>1</sup>

Región hipotalámica	Localización y descripción	Función
Zona Periventricular	La parte más medial del hipotálamo, adyacente al tercer ventrículo	Producción de factores liberadores para las hormonas de la hipófisis anterior
Núcleos paraventriculares y supraópticos	Zona medial (apenas lateral a la zona periventricular)	Producción de oxitocina y vasopresina almacenadas en la hipófisis posterior
Núcleo preóptico medial, núcleos hipotalámicos anterior y posterior dorso-medial, ventromedial, premamilar	Zona medial	Control del comportamiento para la homeostasia
Fascículo prosencefálico medial	Tractos de la zona lateral	Conecta células de los núcleos hipotalámicos tanto al tallo encefálico como al porsencefalo
Áreas hipotalámica anterior y preóptica	Tercio anterior del hipotálamo	Funciones de integración de líquidos y electrolitos, termorreguladora, y reproductoras no endocrinas
Región tuberosa	Tercio medio del hipotálamo, inmediatamente posterior al área anterior; da origen al tallo hipofisario	Contiene núcleos responsables de mecanismos endocrinos y reguladores autónomos e integración de respuestas de energía, metabólicas y reproductivas
Núcleos posterior, lateral y premamilar	Tercio posterior del hipotálamo	Implicado en la integración de la respuesta termorreguladora y de urgencia

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Saper CB: Hypothalamus. En: *Neurobiology of Disease*. Pearlman AL, Collins RC (editores). Oxford Univ Press, 1990.



**Figura 19-3.** Partes componentes de la hipófisis y sus interrelaciones con el hipotálamo. Las partes tuberosa, distal e intermedia, las cuales en los humanos son rudimentarias, forman la adenohipófisis. El infundíbulo y la parte nerviosa forman la neurohipófisis. (Modificada, redibujada y reproducida con autorización de Ciba Collection of Medical Illustrations, por Frank H. Netter, MD.)

estimula la secreción de hormonas específicas de la hipófisis anterior. El sistema porta permite a las células de la hipófisis anterior estar irrigadas por sangre rica en hormonas hipotalámicas, sin la dilución que podría acontecer en la circulación sistémica. Esta conexión íntima entre el hipotálamo y la hipófisis tiene consecuencias fisiopatológicas importantes (véase después).

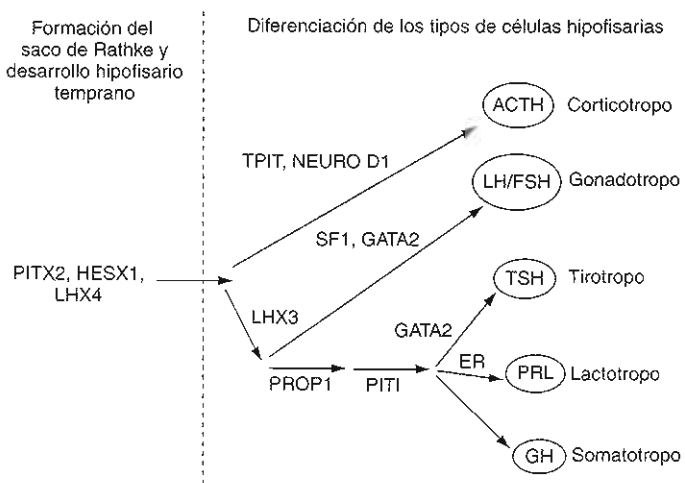
Una vez secretadas, las hormonas de la hipófisis anterior viajan a través del torrente sanguíneo a todo el cuerpo y activan la liberación de otras hormonas desde glándulas endocrinas específicas. Estas hormonas, a su vez, tienen efectos que influyen en el crecimiento, la reproducción, el metabolismo y la respuesta al estrés. Además de sus efectos sobre los tejidos blanco, las hormonas secretadas en respuesta a la estimulación por las hormonas hipofisarias también retroalimentan para inhibir la secreción de las correspondientes hormonas hipofisaria e hipotalámica.

Las hormonas de la hipófisis posterior están involucradas en un tipo muy diferente de eje neuroendocrino; tal eje

evade la hipófisis y las glándulas endocrinas periféricas y afecta directamente los tejidos blanco periféricos.

En tanto que la mayor parte de los factores peptídicos secretados por el hipotálamo producen la liberación de una hormona hipofisaria, algunos corresponden a factores inhibidores que bloquean o disminuyen la secreción de hormonas específicas. Existen cinco tipos de células principales en la hipófisis anterior, cada una de las cuales secreta una de cinco familias de hormonas: proopiomelanocortina y hormona adrenocorticotrópica (ACTH), tirotropina (TSH), hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL) y las gonadotropinas, hormona luteinizante (LH) y foliculostimulante (FSH) (cuadro 19-2).

Además de participar en la regulación de los ejes neuroendocrinos, algunas hormonas hipotalámicas e hipofisarias son reguladores importantes, con mecanismos de acción poco comprendidos, de las funciones inmunitarias y de la respuesta inflamatoria. Además, las secreciones de las hormonas hipotalámicas e hipofisarias



**Figura 19-4.** Diagrama de los factores transcripcionales implicados en el desarrollo de la hipófisis anterior. Los factores a la izquierda son responsables principalmente de la formación del saco de Rathke y del desarrollo hipofisario temprano. En el lado derecho se muestran los factores que inducen la diferenciación dentro de los cinco tipos principales de células hipofisarias. Las mutaciones de algunos de los genes que codifican estos factores de transcripción mostrarán ocasionar hipopituitarismo.

Cuadro 19-2. Hormonas hipofisarias

	ACTH	GH	Prolactina	TSH	LH	FSH	Tiroestimulina
Péptidos	Derivado del precursor POMC	Polipéptido de cadena única	Polipéptido de cadena única	a:a1 b:TSH-β	a:a1 b:LH-β	a:a1 b:FSH-β	a:a1 b:b5
Receptor	Receptor ACTH (receptor de melanocortina 2)	Receptor GH	Receptor de prolactina	Receptor TSH	Receptor HL	Receptor FSH	¿Receptor TSH?
Fuente	Corticotropos (hipófisis)	Somatotropos (hipófisis)	Lactotropos (hipófisis)	Tirotropos (hipófisis)	Gonadotropos (hipófisis)	Gonadotropos (hipófisis)	Tipo de célula desconocido (hipófisis)
Hormona hipotalámica liberadora	CRH, AVP	GHRH (ghrelina)	TRH	TRH	GnRH	GnRH	?
Factores hipotalámicos inhibitorios		Somatostatina	Dopamina	Somatostatina, dopamina			
Blanco	Glándula suprarrenal	Tejido periférico del hígado (producción de IGF-1)	Glándula mamaria	Glándula tiroides	Ovario (célula teca, célula granulosa, célula lútea)/ testículos (célula de Sertoli)	Ovario (célula granulosa)/ testículos (célula de Leydig)	Desconocido
Función	Liberación de cortisol estimulante	Estimulante del crecimiento (efecto directo e indirecto vía IGF-1)	Estimulante de la lactación	Liberación de la hormona tiroidea estimulante	Estimulante de estrógeno/ producción de testosterona	Función reguladora de las células de la teca y de Sertoli	Desconocido

Clave: ACTH, corticotropina; AVP, arginina vasopresina; CRH, hormona liberadora de corticotropina; FSH, hormona foliculostimulante; GH, hormona del crecimiento; GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; LH, hormona luteinizante; POMC, proopiomelanocortina; TRH, hormona liberadora de tirotropina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

pueden estar significativamente influidas por las citocinas reguladoras de la respuesta inmunitaria.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿En qué radica la participación del hipotálamo?
2. ¿Cuáles son los ejes neuroendocrinos y cómo trabajan?
3. ¿Cuáles estructuras circundan a la hipófisis?
4. ¿En dónde se originan las neuronas cuyos axones forman la hipófisis posterior?

## FISIOLOGÍA DEL HIPOTÁLAMO Y DE LA HIPÓFISIS

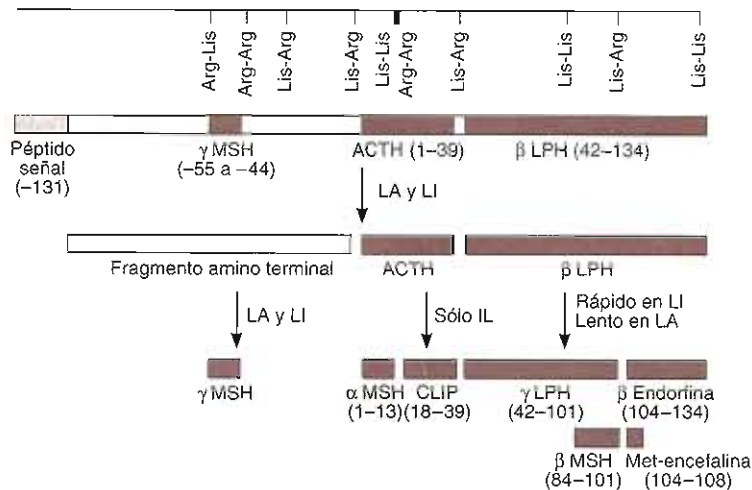
### HORMONAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

#### Proopiomelanocortina y ACTH

El eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es una parte principal del sistema de estrés fisiológico. Varios estresantes

(p. ej., estrés metabólico, físico y mental) resultan en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El regulador hipotalámico más importante es el péptido CRH y en menor grado la vasopresina arginina (AVP) que se producen en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y son liberados dentro del sistema porta hipotálamo-hipófisis. Estas hormonas desencadenan la síntesis y el transporte intracelular de una gran proteína denominada proopiomelanocortina (POMC). La POMC se procesa mediante proteasas (convertasas de prohormona) para liberar péptidos menores, entre los que se incluye un péptido de 39 aminoácidos, la ACTH (figura 19-5). La mayor parte de los péptidos remanentes derivados de POMC no están bien descritos funcionalmente. Aunque la ACTH es la hormona hipofisaria principal que estimula la función endocrina corticosuprarrenal, la parte terminal amino del péptido POMC (N-POMC) parece albergar una función promotora del crecimiento suprarrenal.

La ACTH desencadena la síntesis y la secreción de los corticosteroides andrógenos suprarrenales en la circulación sistémica. El efecto de la ACTH sobre la síntesis mineralocorticoide y la liberación son mucho menos pronunciados, ya que son regulados principalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona.



**Figura 19-5.** Esquema de la molécula de prepro-opiomelanocortina formada en las células de la hipófisis, las neuronas y otros tejidos. Los números entre paréntesis identifican las secuencias de aminoácidos en cada fragmento polipeptídico. Por conveniencia, las secuencias de aminoácidos están numeradas a partir de la terminal amino del corticotropo de la ACTH y se leen hacia la porción carboxilo terminal de la molécula progenitora, en tanto que las secuencias de los aminoácidos en la otra porción de la molécula se leen hacia la izquierda del -131, la terminal amino de la molécula progenitora. También se indican las localizaciones de los residuos de aminoácidos Lis-Arg y de otros pares de aminoácidos básicos; en estos sitios se produce la división proteolítica en la formación de los fragmentos más pequeños de la molécula progenitora. LA, lóbulo anterior; LI, lóbulo intermedio. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22<sup>na</sup> ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Estas hormonas esteroides, a su vez, tienen efectos complejos sobre muchos tejidos para proteger al animal del estrés: incrementan la presión y la glucosa sanguíneas, modifican la capacidad de respuesta del sistema inmunitario, etc. Los glucocorticoides también retroalimentan el hipotálamo para inhibir la secreción de la CRH, y la hipófisis para continuar con la inhibición de ACTH. En ausencia de estrés existe un ritmo diurno diario de liberación de CRH, ACTH y de esteroides suprarrenales.

Los factores hipofisarios (p. ej., N-POMC, ACTH) están implicados en la proliferación reguladora de las células suprarrenales y el crecimiento de las capas suprarrenales implicadas en la secreción de glucocorticoides y andrógenos. Como resultado de la activación crónica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal produce hipertrofia del órgano blanco (la corteza suprarrenal). A la inversa, los padecimientos que regulan negativamente el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (p. ej., glucocorticoides exógenos) producen atrofia de la corteza suprarrenal. Por otra parte, el tono en conjunto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal tiene poco o ningún efecto sobre el crecimiento de los tejidos secretores de mineralocorticoides en la corteza suprarrenal, a pesar de la estimulación aguda de la ACTH al desencadenar la liberación de mineralocorticoides.

### Las hormonas de glucoproteínas

La TSH y las gonadotropinas pertenecen a la familia de las hormonas de glucoproteínas (cuadro 19-2). Los clásicos miembros de la familia de hormonas de glucoproteínas TSH y las gonadotropinas, FSH y LH, así como la

hormona del embarazo humano gonadotropina coriónica (cCG), están compuestas de una subunidad común de  $\alpha$  glucoproteína ( $\alpha$  SUG) y una  $\beta$  subunidad individual (p. ej., TSH- $\beta$ , LH- $\beta$ ). La única  $\beta$  subunidad de las hormonas de glucoproteína es causante de las diferencias biológicas de estas hormonas. Otro miembro de esta familia es la tiroestimulina, que comparte la composición de las subunidades  $\alpha$  y  $\beta$  ( $\alpha$ -2,  $\beta$ -5). Se tiene que determinar aún la función fisiológica de esta hormona.

#### A. Tirotropina

La tirotropina se libera a partir de células específicas en la hipófisis con la estimulación mediante la hormona liberadora de tirotropina (TRH) proveniente del hipotálamo. Un factor hipotalámico que regula la TSH en forma negativa la liberación de somatostatina, La TSH, a su vez, viaja a través del torrente sanguíneo sistémico hasta la tiroides, y en ésta estimula la síntesis y la secreción de las hormonas tiroideas tiroxina y triyodotironina. La hormona tiroidea tiene efecto en casi todos los tejidos del cuerpo, pero en especial sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio, esquelético y nervioso central. Las hormonas tiroideas son fundamentales en puntos esenciales durante el desarrollo, y la deficiencia de dichas hormonas durante el mismo tiene efectos, como el retraso mental intenso y la estatura corta, que no son completamente reversibles mediante la administración subsiguiente de hormonas tiroideas (capítulo 20).

Adicional al efecto sobre el tejido blanco, la hormona tiroidea retroalimenta a la hipófisis y al hipotálamo para inhibir las secreciones de la TSH y de la TRH. La

TSH también desencadena el crecimiento del tejido conectivo, lo cual causa bocio bajo condiciones de estimulación crónica con la TSH (capítulo 20).

### B. Gonadotropinas

La participación de las gonadotropinas consiste en regular el eje neuroendocrino del sistema reproductor. Por tanto, un factor liberado a partir del hipotálamo denominado hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) estimula las secreciones de la LH y de la FSH, y éstas estimulan la esteroidogénesis en los ovarios y en los testículos. Además, las gonadotropinas promueven la función celular de la teca y de Sertoli, así como la gametogénesis. Los esteroides producidos por los ovarios (estrógenos) y por los testículos (testosterona) inhiben las producciones de GnRH, LH y FSH, y tienen efectos de tejido blanco sobre los folículos en desarrollo dentro del propio ovario, sobre el útero (control del ciclo menstrual), sobre el desarrollo de las mamas, sobre la espermatogénesis y sobre muchos otros tejidos y procesos fisiológicos (capítulos 22 y 23).

Igual que en todos los ejes neuroendocrinos, el asa de retroalimentación sencilla se complica por otros impulsos (p. ej., provenientes SNC) que modifican la capacidad de respuesta (capítulo 7). El descubrimiento de que los péptidos derivados de KiSS1 (p. ej., metastina) inducen la liberación hipotalámica de Ngr. vía la señalización a través de un receptor de acoplamiento de proteína G (GPR54) ilustra este punto. Una característica notable en muchos factores liberadores hipotalámicos, pero en particular en la GnRH, es que dicha liberación acontece en una modalidad pulsátil y que los cambios en la frecuencia y amplitud de la secreción causan la modificación de la capacidad de respuesta hipofisaria como consecuencia de la regulación negativa o positiva de los receptores para dichos factores hipotalámicos, localizados en la superficie de las células hipofisarias. No sólo es la secreción de la GnRH, episódica, sino también la secreción de la FSH y la LH, con una secreción ininterrumpida cada 60 min. Las gonadotropinas siguen un patrón de secreción típico durante el ciclo del estrógeno con un incremento repentino de la LH a mitad del ciclo que inicia la ovulación.

### Hormona del crecimiento y prolactina

La hormona del crecimiento y la prolactina son polipéptidos de cadena única estructuralmente relacionados, pero con diferentes funciones.

#### A. Hormona del crecimiento

La hormona del crecimiento (GH), regulada positivamente por la hormona liberadora de hormona del crecimiento hipotalámica (GHRH) e inhibida por la somatostatina, induce efectos promotores del crecimiento en una gran diversidad de tejidos (figura 19-6). La GH ejerce acciones directas (p. ej., estimula el crecimiento del cartílago) e indirectas (p. ej., a través de la vía del factor 1 de crecimiento similar a la insulina [IGF-1], un polipéptido secretado por el hígado y otros tejidos) (figura 19-7). El

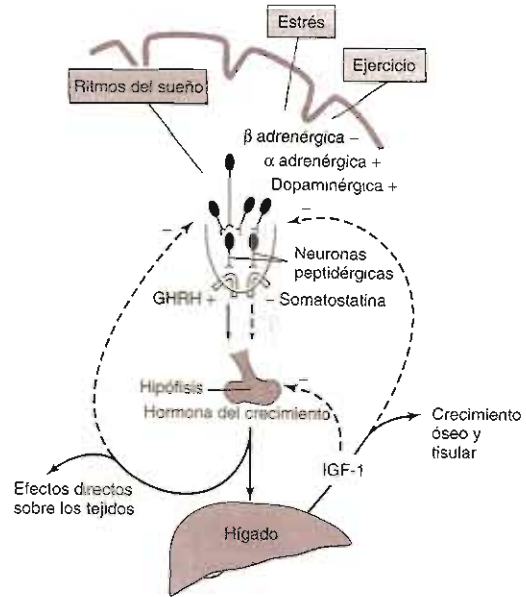


Figura 19-6. Esquema del control hipotalámico sobre la secreción de la hormona del crecimiento. Las flechas inhibitorias están punteadas; las estimuladoras son las continuas. GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; IGF, factor del crecimiento similar a la insulina. (Modificada con autorización de Reichlin S: Neuroendocrinology. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD et al. [editores]. Saunders, 1998.)

IGF-1 tiene efectos insulínicos como promotor del almacenamiento del combustible en varios tejidos. El IGF-1, a su vez, inhibe las secreciones de la GHRH y de la GH. Como en otras retroalimentaciones de ejes neuroendocrinos, el SNC y otros factores pueden influir significativamente el sencillo eje regulador (cuadro 19-3).

Algunas de las acciones directas de la GH parecen tener una función contrarreguladora en el sentido de que aumentan las concentraciones de la glucosa sanguínea y antagonizan la acción de la insulina. Por el contrario, las acciones indirectas de la GH a través de la vía del IGF-1 son insulínicas. Esta aparente contradicción tiene sentido cuando se considera que la inducción del crecimiento necesita primero incrementar las concentraciones sanguíneas de los sustratos y posteriormente utilizarlos para la síntesis. Hacer esto último sin lo primero simplemente pondría a la persona en hipoglucemia, sin promover el crecimiento a largo plazo.

#### B. Prolactina

La participación primaria de la prolactina en los humanos consiste en estimular el desarrollo mamario y la síntesis de la leche. Esto se comenta con mayor detalle en el capítulo 22. La secreción de la prolactina está regulada negativamente por el neurotransmisor dopamina proveniente del hipotálamo, en lugar de por un péptido. Esto significa que la dopamina actúa para inhibir más que para estimular la secreción de la prolactina. Los procesos patológicos que resultan en la separación de la hipófisis



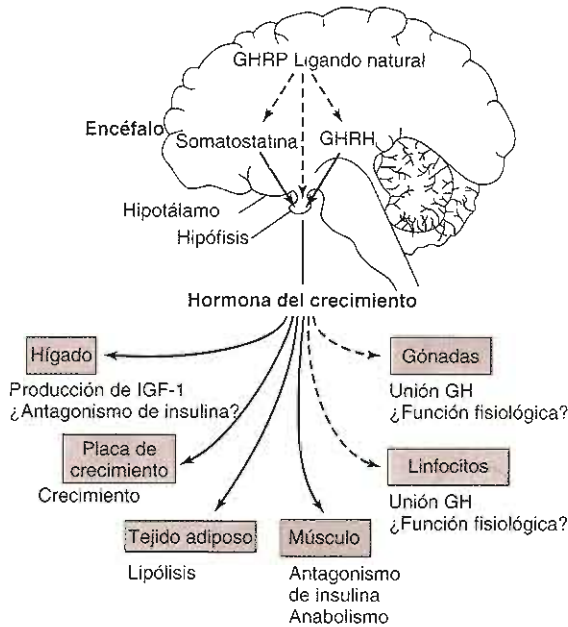


Figura 19-7. Representación esquemática de los múltiples sitios de acción de la hormona del crecimiento (GH). GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; GHRP, péptido liberador de la hormona del crecimiento; IGF-1, factor 1 de crecimiento similar a la insulina. (Reproducida con autorización de Thorner MO *et al.*: *The anterior pituitary*. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD *et al.* [editores]. Saunders, 1998.)

del hipotálamo producen la pérdida de todas las hormonas hipofisarias, excepto de la prolactina (panhipopituitarismo por la falta de las hormonas liberadoras hipotalámicas). La pérdida de la dopamina causa un incremento en la secreción de la prolactina a partir de las células específicas en la hipófisis anterior, ahora liberadas de la inhibición a cargo de la dopamina.

La prolactina también puede participar como un regulador de las funciones inmunitarias.

## HORMONAS DE LA HIPÓFISIS POSTERIOR

### Vasopresina y oxitocina

Las hormonas peptídicas vasopresina y oxitocina se sintetizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los axones de las neuronas en estos núcleos forman la hipófisis posterior, sitio en el cual se almacenan estos péptidos. Por tanto, para desencadenar las liberaciones de la vasopresina y de la oxitocina no hay necesidad de un conjunto diferente de factores liberadores.

#### A. Vasopresina

En respuesta a un incremento pequeño en la osmolaridad de la sangre, los "osmостatos" hipotalámicos responden con la inducción de la sensación subjetiva de sed al mismo tiempo que liberan vasopresina. La vasopresina incrementa la cantidad de canales de agua activos en las células de la membrana en los tubos colectores renales, lo cual permite la conservación del agua libre. Esto incremen-

Cuadro 19-3. Factores que influyen en la secreción normal de la hormona del crecimiento<sup>1</sup>

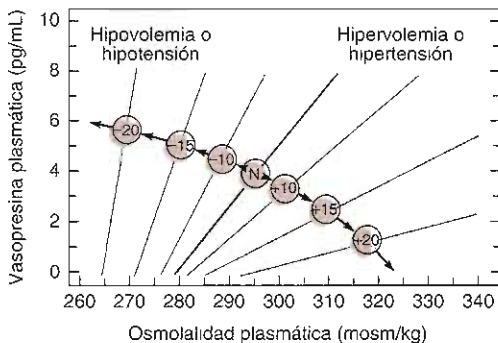
Factor	Secreción aumentada	Secreción inhibida
Neurógeno	Sueño de etapa III y etapa IV Estrés (trauma, quirúrgico, inflamatorio, psíquico) Agonistas $\alpha$ adrenérgicos Agonistas $\beta$ adrenérgicos Agonistas de la dopamina Agonistas de la acetilcolina	Sueño MOR Antagonista $\alpha$ adrenérgicos Antagonista $\beta$ adrenérgicos Antagonista de la acetilcolina
Metabólico	Hipoglucemia Ayuno Descensos de la concentración de ácidos grasos Aminoácidos Diabetes mellitus no controlada Uremia Cirrosis hepática	Hiper glucemia Aumento de la concentración de ácidos grasos Obesidad
Hormonal	GHRH Concentración baja del factor de crecimiento similar a la insulina Estrógenos Glucagón Vasopresina arginina	Somatostatina Valores elevados del factor de crecimiento similar a la insulina Hipotiroidismo Concentraciones altas de glucocorticoides

Clave: GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento; MOR, movimientos oculares rápidos.

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Thorner MO *et al.*: *The anterior pituitary*. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD, *et al.* (editores). Saunders, 1998.

ta la concentración de la orina. La conservación del agua libre y la estimulación de la sed tienen el efecto neto de corregir el pequeño cambio en la osmolalidad sanguínea. Si bien la función minuto a minuto de la vasopresina consiste en conservar la osmolalidad sanguínea, las grandes disminuciones en el volumen intravascular también incrementan la secreción de esta hormona.

La vasopresina se une por lo menos a tres clases de receptores. Una de estas tres clases de receptores de vasopresina ( $V_{1A}$ ) se encuentra en el músculo liso. El efecto principal del receptor consiste en desencadenar vasoconstricción. Los receptores  $V_{1B}$  se localizan en los corticotropos y regulan el incremento en la secreción de la ACTH. La otra clase de receptores ( $V_2$ ) se encuentra en las nefronas distales del riñón; su acción principal consiste en regular los efectos de la vasopresina sobre la osmolalidad. Debido a las acciones mediadas por el  $V_2$ , la vasopresina se conoce también como hormona antidiurética (ADH). En la figura 19-8 se ilustran las interrelaciones entre las fuerzas osmóticas, el volumen y la secreción de la vasopresina. Aunque la función minuto a minuto de la vasopresina es mantener la osmolalidad sanguínea, su secreción también aumenta por las grandes disminuciones en el volumen intravascular. Esto ayuda a la aldosterona a elevar el volumen intravascular, aunque a expensas de la disminución de la osmolalidad. La combinación de vasoconstricción periférica mediada por la ADH y la retención de agua (en el marco de la hipotensión aun con osmolaridad más baja o normal) pueden comprenderse como una forma de ayudar a mantener la perfusión de órganos vitales frente a déficit importantes del volumen intravascular, incluso si el volumen y la composición osmolar de la sangre que perfunde no sean los ideales.



**Figura 19-8.** Influencia del estado hemodinámico sobre la osmorregulación de la vasopresina en humanos por lo demás saludables. Los números en el centro de los círculos se refieren al porcentaje de cambio en el volumen o en la presión: N se refiere a la persona normovolemica y normotensa. Obsérvese que el estado hemodinámico afecta la curva y la interrelación entre la vasopresina plasmática y la osmolalidad, y el umbral osmótico para la liberación de la vasopresina. (Adaptada de Robertson GL, Shilton RL, Athar S: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int* 1976;10:25. Adaptada por Rose BD. En: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 3rd ed. McGraw-Hill, 1989. Reimpreso con autorización de Kidney International.)

## B. Oxitocina

Igual que la vasopresina, este péptido se almacena en las terminaciones nerviosas de las neuronas hipotalámicas en la hipófisis posterior. Esta hormona tiene una participación importante en la contracción del músculo liso en la mama y en el útero, tanto con niveles minuto a minuto durante la lactancia, como en la contracción del útero durante el parto.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consisten las diferencias entre los mecanismos de retroalimentación de las hipófisis anterior y posterior?
- ¿Cómo es posible que dos hormonas polipeptídicas cuyas variantes maduras no posean una secuencia común, deriven del mismo precursor?
- Describir las características distintivas de cada eje neuroendocrino de retroalimentación hipofisaria.
- ¿Cuál es la importancia de la regulación negativa del receptor hipotalámico para el control de la función hipofisaria?

## FISIOLOGÍA DEL EJE NEUROENDOCRINO

Varias de las características de la fisiología del eje neuroendocrino tienen consecuencias importantes en la fisiopatología de la enfermedad.

Primero, las hormonas hipotalámicas que viajan en el sistema porta hipofisario tienen una vida media corta. También tienen afinidades relativamente escasas por los receptores correspondientes. Estas propiedades por lo general son más características de los neurotransmisores en el SNC que de las hormonas en el torrente sanguíneo. Algunas de estas hormonas, y del sistema de receptor con el cual interactúan, han evolucionado de manera que aprovechan las características únicas del eje neuroendocrino. Por ejemplo, en el caso de la GnRH la secreción tiene un carácter notablemente variable, con una frecuencia y amplitud particulares en la secreción de dicha hormona hipotalámica, esenciales para una respuesta apropiada de los gonadotropos con receptor. Si la frecuencia o la amplitud del pulso son muy grandes, los receptores se regulan negativamente.

Segundo, en algunos ejes neuroendocrinos la medición aleatoria por única vez de la concentración sanguínea de la hormona de órgano terminal, por lo general carece de utilidad clínica. A menudo, un criterio más confiable para valorar la función del eje neuroendocrino consiste en valorar la respuesta secretora de un estímulo, o prueba de carga. Así, un incremento adecuado en el cortisol sanguíneo 1 h después de la inyección intravenosa de ACTH proporciona una evidencia bastante más confiable de una glándula suprarrenal intacta, de lo que aportarían una extracción aleatoria normal y sin carga previa para determinar la concentración sanguínea del cortisol.

Finalmente, adicional a la estimulación de la secreción hormonal del órgano terminal, la mayor parte de las hormonas hipofisarias ejerce efectos tróficos sobre las células secretoras de hormona en el órgano terminal. Así, el exceso de hormona hipofisaria genera hipertrofia del órgano terminal y la falta de la hormona hipofisaria desencadena atrofia de dicho órgano.

## FISIOLOGÍA DEL CONTROL DEL PESO CORPORAL

Varios mecanismos fisiológicos de control integrados por el hipotálamo trabajan para conservar el peso corporal a corto y a largo plazo (figura 19-9).

Los parámetros cruciales en la regulación del peso corporal a corto plazo son: 1) la cantidad y composición del alimento; 2) la absorción y la asimilación de nutrientes, y 3) la saciedad, sensación de haber comido suficiente alimento, que consiste en una respuesta compleja a la ingestión de alimento que tiene componentes mecánicos, neurales y hormonales. Así, la sensación de plenitud se tiene en respuesta a la distensión mecánica del estómago, la cual estimula vías neurales aferentes hacia el hipotálamo. Además, las hormonas como la colecistocinina se secretan en respuesta a la ingestión y a la absorción del alimento, y dichas hormonas tienen efectos directos sobre el hipotálamo para inducir la saciedad.

A diferencia del control del peso corporal a corto plazo, la regulación a largo plazo está en gran medida influida por el grado de obesidad. Las células grasas secretan una hormona proteínica denominada leptina en proporción con la cantidad de triglicéridos que almacenan. Por tanto, a largo plazo, la ingestión excesiva de calorías produce un incremento en el depósito de grasa

que causa un aumento en la secreción de leptina. La leptina actúa sobre los receptores correspondientes en el hipotálamo para modificar el punto de equilibrio de la saciedad, de manera que la persona come menos y, como consecuencia, asimila menos calorías. Otra respuesta a la leptina consiste en incrementar la actividad del sistema nervioso simpático de manera que se queman más calorías. También puede haber efectos de leptina fuera del encéfalo que refuercen los efectos centrales y, de esta manera, contribuyan a la respuesta correctora del cuerpo al aumento de peso.

A la inversa, cuando la ingestión calórica es insuficiente para conservar el peso corporal, se moviliza la grasa, disminuye la secreción de la leptina, y los puntos de calibración en el hipotálamo se cambian en el sentido de inducir un comportamiento de búsqueda de alimento, disminuir la actividad neural simpática y, en general, conservar calorías para contrarrestar la tendencia a la pérdida de peso. Como resultado de esta así de retroalimentación, se opone resistencia a las disminuciones subsiguientes en el peso corporal. Es probable que este sistema haya evolucionado principalmente como defensa contra la emaciación, pero también sirve como defensa contra la obesidad.

Se está investigando la manera en que estas señales se integran normalmente en el hipotálamo para alcanzar la saciedad en el corto plazo y conservar el peso corporal normal en el largo plazo. Al parecer están involucradas dos regiones del hipotálamo: las lesiones en la región ventromedial provocan obesidad, y las lesiones en el hipotálamo lateral resultan en pérdida de peso. Una hipótesis que intenta integrar la información actual sobre la regulación de la homeostasia del combustible propone diferentes respuestas del cuerpo con respecto a la disminución o el incremento en las concentraciones de leptina.

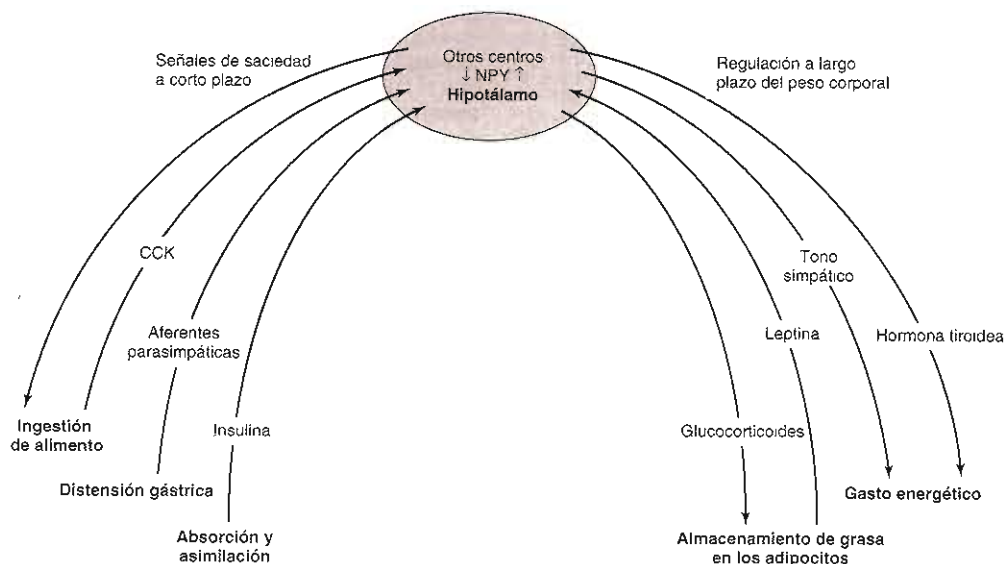


Figura 19-9. Mecanismos de control fisiológico reguladores del peso corporal. NPY, neuropéptido Y; CCK, colecistocinina.

ma, como podría observarse en la pérdida de peso comparada con el aumento de peso, respectivamente. Así, en respuesta a la disminución en las concentraciones de la leptina, se secreta neuropéptido Y a partir de las células con receptor de leptina en el núcleo arqueado del hipotálamo ventromedial. Se considera que el neuropéptido Y es mediador de respuestas hipotalámicas a la emaciación (véase después).

Otro sistema bien descrito que regula la saciedad y el consumo de alimento es el sistema hipotalámico POMC. El receptor principal que media este efecto es un subtipo especial de receptores de melanocortina (MC4-R). En el estado de exceso calórico, los péptidos POMC derivados del hipotálamo como la hormona estimulante del melanocito ( $\alpha$  MSH) mantiene a estos receptores en un estado activado tónico. Las neuronas hipotalámicas POMC son responsivas a leptina; por tanto, estas neuronas representan una interfase entre la leptina y el sistema POMC. Como los valores circulantes de leptina igualaron la cantidad total de la reserva de grasa, tiene sentido que la activación de las neuronas POMC conduzca a la inhibición del consumo de alimento. En el caso de restricción calórica, la activación intrínseca del MC4-R está reducida por dos mecanismos: la disminución en los agonistas (MSH) y, aún más importante, un aumento en la disponibilidad de los antagonistas, en especial el péptido relacionado con color del aguti (AGRP). Estos antagonistas regulan hacia abajo no sólo a MSH (agonista dirigido), sino también una actividad constitutiva intrínseca del MC4-R. El modo de acción del antagonismo de MC4-R por AGRP se ha llamado "agonismo inverso". Además, se cree que otros neuropéptidos incluyendo la bombesina, la insulina y un grupo de péptidos llamados orexinas, tienen efectos complejos sobre el hipotálamo que afectan la alimentación, la saciedad, el balance de la energía y otros parámetros importantes para el control de peso (cuadro 19-4). Las

orexinas parecen ser ligandos para los receptores acoplados a la proteína G en el cerebro, "huérfanos" con anterioridad. Un enfoque actual de la investigación es cómo se integran los efectos de estos péptidos con aquellos de leptina y neuropéptido Y. Por último, la investigación implica, de manera muy enérgica a la leptina en otras funciones fisiológicas como la regulación de la función reproductiva e inmunitaria, así como la densidad ósea.



## AUTOEVALUACIÓN

9. ¿Cuáles son los factores de corto y de largo plazo involucrados en el control del peso corporal normal?
10. ¿En qué radica la importancia de la vida media corta, la escasa afinidad y la circulación restringida de la mayor parte de las hormonas hipotalámicas?
11. ¿Por qué las pruebas de carga son particularmente importantes en la valoración de la función de un eje neuroendocrino?
12. ¿Qué le pasa a un órgano terminal en ausencia de la hormona hipofisaria que normalmente desencadena la secreción de éste?

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES HIPOTALÁMICAS E HIPOFISARIAS SELECTAS

Estudios recientes han involucrado al hipotálamo o a la hipófisis en la fisiopatología de diversas enfermedades complejas con componentes conductuales importantes. Éstas incluyen los trastornos de ansiedad, en los cuales las anomalías del eje hipotálamo-hipófisis-hormona del crecimiento parecen constituir un marcador patológico específico; el alcoholismo, en el cual los modelos animales de este padecimiento han involucrado al neuropéptido Y; y la obesidad, en la cual se afectan una variedad de neuropéptidos hipotalámicos y esto, a su vez, afecta los parámetros de la homeostasia del combustible. En la mayor parte de estos trastornos no está claro si la desregulación hipotalámica y endocrina son factores causales importantes en la patogénesis o los epifenómenos que reflejan la disfunción nerviosa central.

### OBESIDAD

Los cambios en el peso corporal pueden suceder mediante la modificación de diversas variables entre las que incluyen: 1) la cantidad y tipo de alimento ingerido, 2) el control central de la saciedad, 3) el control hormonal de la asimilación y el almacenamiento, y 4) la actividad física o tasa metabólica.

**Cuadro 19-4. Péptidos que regulan el consumo de alimento a nivel del hipotálamo.**

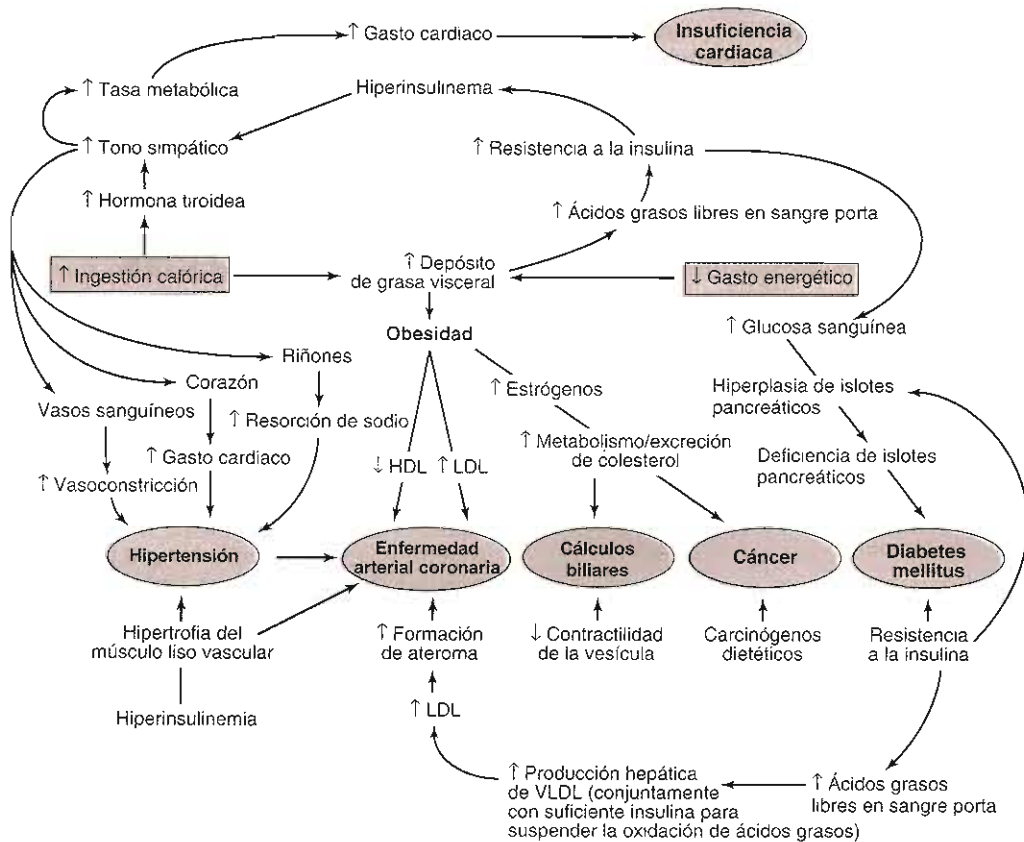
Inhibitorio	Estimulante
MSH (un producto de POMC)	AGRP
Leptina	Grelina
CART	Neuropéptido Y
Insulina	MCH
Péptido YY3-36	Orexinas
CRH	
Colecistocinina (CCK)	
Péptido 1 similar a glucagón (GLP-1)	
Péptido liberador de prolactina	
Factores de crecimiento I y II similares a la insulina	
Péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP)	
Somatostatina	
Neuromedina U	

**Cuadro 19-5. Algunos trastornos asociados con la obesidad**

Hipertensión
Diabetes mellitus
Enfermedad arterial coronaria
Cálculos biliares
Muerte súbita
Miocardopatía
Apnea del sueño
Hirsutismo
Osteoartritis
Gota
Evento vascular cerebral
Cáncer (de glándula mamaria, endometrial, ovárico, cervicouterino, de la vesícula biliar en mujeres; prostático, colorrectal en varones)

**Presentación clínica y etiología**

La obesidad puede definirse como un exceso de peso corporal suficiente para incrementar la morbilidad y la mortalidad generales. Si bien la obesidad extrema se acompaña con incremento drástico en la mortalidad, están menos claros los riesgos en la obesidad leve y moderada. Algunos creen que un buen índice de "adipocidad" es el índice de masa corporal (IMC) = peso (en kilogramos) dividido entre la talla (en metros cuadrados). El rango normal es de 18.5 a 25 kg/m<sup>2</sup> y un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> indica obesidad clínicamente significativa. Según este criterio, más del 20% de la población estadounidense es obesa. Las personas con IMC 150% del normal tienen un riesgo general de muerte prematura dos veces mayor, tanto que quienes presentan un IMC 200% del normal están en un riesgo 10 veces mayor. El cuadro 19-5 lista algunas causas importantes de morbilidad y de mortalidad vinculada con la obesidad, y la figura 19-10 muestra los posibles mecanismos fisiopatológicos involucrados en la producción de dichas causas.



**Figura 19-10.** Participación de la obesidad en la fisiopatología de la enfermedad. Algunas formas en que la obesidad contribuye a la enfermedad. Las flechas cortas se refieren a un cambio en el parámetro indicado, y las flechas grandes indican una consecuencia de dicho cambio. En algunos casos la evidencia es epidemiológica; en otros, experimental. HDL, lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. (Modificada y reproducida de Bray GA: Pathophysiology of obesity. Am J Clin Nutr. 1992;55:488S-945. Adaptada con autorización de The American Journal of Clinical Nutrition. Copyright © Am J Clin Nutr. American Society of Nutrition.)

## Fisiopatología

El reconocimiento de que la obesidad participa en la fisiopatología de la enfermedad proviene de los estudios epidemiológicos que identifican la obesidad como un factor de riesgo, sin adentrarse en los mecanismos de tal riesgo.

Aunque en aumento, sólo una pequeña cantidad de casos de trastornos monogénicos ocasionan obesidad en los humanos. Esos síndromes destacan la importancia de los sistemas regulatorios hipotalámicos del cuerpo para el control de peso mencionados antes. Se han descrito varias mutaciones en la leptina o en el receptor de leptina, ambos resultantes en la falta de efecto suficiente de la leptina en el hipotálamo, como causa de obesidad humana y murina. De manera más sorprendente, el tratamiento de reemplazo de leptina en casos de deficiencia, ocasiona una normalización completa del peso corporal.

Se han descrito otras mutaciones en el sistema hipotalámico POMC. Las mutaciones en el MC4-R, así como en el gen POMC o en las proteasas procesadoras POMC, dan por resultado la reducción de los valores de MSH, y ocasionan obesidad severa en la niñez. Compatible con los datos que describen la implicación del sistema POMC en la regulación hipotalámica del peso corporal, todas las mutaciones dentro de ese sistema resultan en la disminución de la señalización a través del MC4-R y, por tanto, un aumento en el consumo de alimento. Aparte de los trastornos monogénicos mencionados antes, la obesidad parece deberse a múltiples mecanismos.

Así, la enfermedad puede ser una causa o una consecuencia de una enfermedad, según el trastorno. Por ejemplo, algunas veces la diabetes mellitus tipo 2 se manifiesta primero clínicamente por un aumento súbito de peso, y este trastorno puede ser difícil de controlar sin perder peso; lo cual refleja el carácter resistente a la insulina del estado obeso. Además, si se puede perder peso, la diabetes de nuevo se hace latente, controlada sólo con dieta y ejercicio. En tales casos, la obesidad parece constituir claramente un factor etiológico en el desarrollo de la diabetes mellitus. Incluso las inyecciones de insulina, las cuales pueden necesitarse para controlar los síntomas de diabetes en tal paciente, exacerban más el aumento de peso que precipitó el padecimiento en primer lugar. Tales interrelaciones de "¿qué fue primero: la gallina o el huevo?" hacen a la fisiopatología de la obesidad particularmente difícil de analizar. Sin embargo, se ha logrado importante progreso en el desarrollo de un marco coherente en el cual se considera a la obesidad como causa y como consecuencia de la enfermedad. Algunas de estas observaciones se mencionan adelante.

Es probable que la cantidad de adipocitos se establezca durante la lactancia. Una hipótesis establece que la obesidad de aparición en la adultez resulta del aumento del volumen de las células grasas individuales (hipertrofia), más que del aumento en la cantidad de estas células (hiperplasia). Al parecer la obesidad debida a la hipertrofia de la célula grasa se controla más fácil que la obesidad por hiperplasia de la célula grasa. Quizá las

señales de retroalimentación en respuesta al grado de hipertrofia de la célula grasa sean importantes para el "lipostato" hipotalámico.

En la actualidad se reconoce que tiene mayor importancia dónde está la grasa que cuánta grasa está depositada. Así, la denominada obesidad visceral o central (la grasa epiploica, que sigue la distribución del flujo sanguíneo que drena hacia la vena porta) parece bastante más importante como factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad vinculada con la obesidad, que la grasa denominada subcutánea (ginecoide, del cuerpo inferior) o periférica. Al parecer la grasa visceral es más sensible a las catecolaminas y menos sensible a la insulina, lo cual la convierte en un marcador de resistencia a la insulina. De acuerdo con estos hallazgos está la observación de que las personas obesas quienes realizan actividad física vigorosa y cuya obesidad en gran medida se debe a una gran ingestión calórica (p. ej., luchadores de sumo) presentan grasa subcutánea más que visceral y no muestran un incremento sustancial en la resistencia a la insulina. A diferencia de lo anterior, se considera que la obesidad asociada con la vida sedentaria es en gran medida obesidad visceral; ésta tiene un riesgo mucho mayor y se acompaña con un grado mayor de resistencia a la insulina en pacientes con, o sin, diagnóstico de diabetes mellitus. Un parámetro que refleja las diferentes clases de distribución de la grasa es la proporción cintura-cadera, que ha mostrado correlacionarse con la morbilidad.

Como se mencionó, en algunos humanos la mutación en los genes de la leptina también se asocia con obesidad. Sin embargo, en la mayoría de los humanos obesos se presentan concentraciones excesivas de leptina, más que escasas. Por tanto, al parecer la variante más frecuente de la obesidad humana involucra la resistencia a la leptina frente a grandes concentraciones de leptina endógena, más que la secreción defectuosa de leptina según se observa en los ratones *ob/ob*. Un modelo animal para este caso corresponde al ratón *db/db*, en el cual se presenta un receptor defectuoso para la leptina. Diversos mecanismos, entre los cuales se incluyen la disminución en la señalización a través del receptor de leptina y la disminución del transporte a través de la barrera hematoencefálica, podrían explicar la resistencia a la leptina en personas diferentes. Existe un gran interés en el desarrollo de fármacos que modifiquen estas vías (p. ej., antagonistas del neuropéptido Y) de manera que se pueda promover la pérdida de peso como tratamiento de la obesidad.

Los factores psicológicos también hacen una contribución importante al desarrollo de la obesidad. Por ejemplo, al parecer las personas obesas regulan su deseo por alimento mediante una mayor observancia de indicios externos (p. ej., hora del día, deseo de comida) más que con las señales endógenas (p. ej., sensación de hambre).

Por último, hay un gran interés en el desarrollo de medicamentos que alteran estas vías (p. ej., los antagonistas del neuropéptido Y) en formas que pudieran alentar la pérdida de peso como un tratamiento para la obesidad.



## AUTOEVALUACIÓN

13. Definir la obesidad.
14. ¿Qué enfermedades se asocian con la obesidad?
15. Describir algunos mecanismos fisiopatológicos por los cuales la obesidad contribuye a la enfermedad.

## ADENOMA HIPOFISARIO

Un adenoma consiste en un tumor benigno con origen en la célula epitelial. Los adenomas hipofisarios son de particular importancia debido a que: 1) la hipófisis está contenida en un espacio cerrado con capacidad muy limitada para acomodar una masa en expansión; y 2) pueden originarse en células secretoras de hormonas y dar lugar a síndromes por sobreproducción hormonal.

### Presentación clínica

Los pacientes con adenomas u otros tumores de la hipófisis buscan la atención médica ya sea con síntomas y signos relacionados con una masa intracraneana en expansión (cefaleas, diabetes insípida, cambios en la visión), o con manifestaciones de exceso o deficiencia de una o más hormonas hipofisarias. La deficiencia hormonal es causada por la destrucción de la hipófisis normal por el adenoma en expansión. El exceso de hormona sucede cuando el adenoma secreta una hormona en particular. Los microadenomas (< 10 mm en diámetro), tienen más probabilidades de presentarse con quejas relacionadas con el exceso hormonal que con los efectos de masa, debido a su pequeño tamaño. A la inversa, los macroadenomas (> 10 mm en diámetro), sea que secreten o no hormonas, pueden afectar el quiasma óptico arriba de la silla turca o los senos cavernosos lateralmente.

### Etiología

Cualquier variedad celular en la hipófisis puede desarrollar hiperplasia o dar origen a un tumor. Que el paciente con un tumor hipofisario se presente con un efecto de masa o con síntomas referibles a hormonas hipofisarias depende del tamaño, velocidad de crecimiento y características secretoras del tumor. La hormona secretada por el tumor, si fuera el caso, por lo general refleja el tipo celular a partir del cual se origina el tumor. El gigantismo y la acromegalia se deben a la sobresecreción de hormona del crecimiento. La enfermedad de Cushing consiste en un síndrome de exceso de glucocorticoides debido a la sobresecreción de ACTH. La galactorrea aparece en los tumores secretores de prolactina. Los tumores secretores de TSH, LH y FSH se presentan con escasa frecuencia.

### Fisiopatología

La mayor parte de los adenomas hipofisarios tienen origen clonal: una célula con modificaciones en el control

del crecimiento y en la regulación de la retroalimentación da origen al adenoma. La evidencia para la implicación de las mutaciones genéticas en la causa de los adenomas hipofisarios viene de la ocurrencia de los síndromes familiares de tumor hipofisario. Se sabe que las mutaciones en por lo menos tres genes diferentes elevan de manera significativa la incidencia de formación de tumor hipofisario: *MEN1*, *CNC* y *GNAS1*. La mutación del gen supresor de tumor *MEN1* es la causa subyacente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM I). Como es típico para los genes supresores de tumor, la pérdida de la heterocigocidad resulta en la formación de tumor. Los tumores hipofisarios así como los del páncreas y la hiperplasia de la glándula paratiroidea son manifestaciones típicas en los pacientes con NEM I. La hiperplasia hipofisaria y los microadenomas son también parte del complejo de Carney (CNC). Un subgrupo de estos pacientes alberga una mutación en el gen que codifica para una subunidad de proteína cinasa A, que ocasiona una respuesta alterada a los factores reguladores del crecimiento. En el síndrome de McCune-Albright, el gen *GNAS1*, que codifica un subunidad estimulante de proteína G, es mutado y convierte el producto de la proteína constitutivamente activa. De ese modo, los valores de monofosfato de adenosina cíclica se elevan de forma crónica en estas células y ocasionan activación del gen de la hormona constitutiva e hiperplasia celular.

Aparte de estos raros síndromes, se cree que la patogénesis de los adenomas hipofisarios, es un proceso de múltiples pasos análogo a la bien descrita mutación consecutiva necesaria para la inducción de carcinomas de colon. Varios factores propuestos o conocidos han mostrado ser parte de la transformación de las células hipofisarias (p. ej., *GNAS1*, *PTTG*). Otros factores que promueven la formación de tumor hipofisario incluyen la inestabilidad cromosómica, debido tal vez a una mutación desconocida del gen, que ocasiona mutaciones adicionales del gen y aneuploidia, señalización hipotalámica alterada y otros factores endocrinos y paracrinós (p. ej., estrógenos, factores de crecimiento).

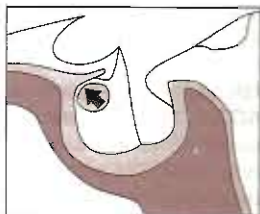
### Manifestaciones clínicas

En la figura 19-11 se resumen las manifestaciones clínicas relacionadas con el efecto de masa. En un paciente con una masa hipofisaria en expansión el defecto clásico del campo visual corresponde a una hemianopsia bitemporal (figura 19-11C). Se produce por la compresión tumoral del entrecruzamiento de las fibras del tracto óptico, localizado directamente encima de la hipófisis y que inerva la parte de la retina responsable de la visión temporal. Sin embargo, en la práctica se presenta una gran variedad de defectos del campo visual, los cuales reflejan la naturaleza impredecible de la dirección y la extensión del crecimiento tumoral, así como la variabilidad anatómica. Las manifestaciones clínicas del exceso hormonal se comentan adelante bajo síndromes específicos.

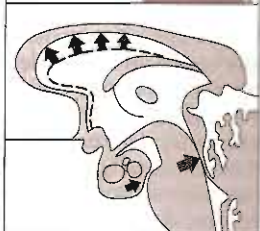
Independientemente de si el tumor hipofisario produce, o no, hormonas, el infarto o la hemorragia en el interior de la masa en expansión pueden destruir la

**Cefaleas**

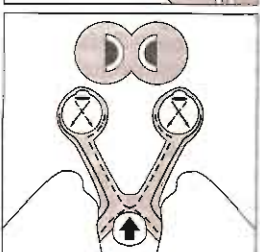
A. Estiramiento de la duramadre por tumor



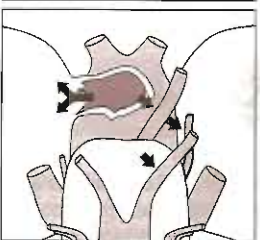
B. Hidrocefalia (rara)

**Defectos del campo visual**

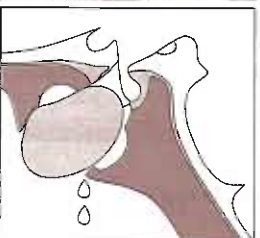
C. Compresión de fibras retinianas nasales por tumor

**Parálisis de nervio craneal y epilepsia del lóbulo temporal**

D. Extensión lateral de tumor

**Rinorrea de líquido cefalorraquídeo**

E. Extensión del tumor hacia abajo



**Figura 19-11.** Diversos síntomas de un tumor hipofisario. Las cefaleas rara vez tienen como causa hidrocefalia. Los defectos en el campo visual causados por la extensión del tumor se delimitan con el perímetro de Goldmann. (De Wass JAH: Hypopituitarism. En: *Clinical Endocrinology: An Illustrated Text*. Besser GM *et al.* [editores], Gower, 1987.)

pófisis normal. Esto deja al paciente sin una o más de las hormonas hipofisarias. Las manifestaciones clínicas resultantes se comentan adelante en la sección sobre panhipopituitarismo.

**A. Prolactinoma**

La hiperprolactinemia es el trastorno más frecuente de la hipófisis anterior, y tiene muchas causas (cuadro 19-6).

**Cuadro 19-6. Causas de hiperprolactinemia<sup>1</sup>**

<b>Causas fisiológicas</b>	
Embarazo	
Lactancia	
<b>Enfermedades hipotalámicas</b>	
Tumor (p. ej., metástasis, craneofaringioma, germinoma, quiste, glioma, hamartoma)	
Enfermedades infiltrativas (p. ej., sarcoidosis, tuberculosis, histiocitosis X, granuloma)	
Seudotumor cerebral	
Radiación craneal	
<b>Enfermedades hipofisarias</b>	
Prolactinoma	
Acromegalia	
Enfermedad de Cushing	
Sección del tallo hipofisario	
Síndrome de silla vacía	
Otros tumores (p. ej., metástasis, adenoma no funcional, adenomas gonadotropos, meningioma)	
Germinoma intraselar	
Enfermedades infiltrativas (p. ej., sarcoidosis, granuloma de células gigantes, tuberculosis)	
<b>Fármacos</b>	
Antagonistas del receptor de dopamina (p. ej., clorpromazina, flufenazina, haloperidol, perfenazina, promazina, domperidona, metoclopramida, sulpirida)	
<b>Otros fármacos</b>	
Antihipertensivos (p. ej., metildopa, reserpina, verapamil)	
Estrógenos	
Opioides	
Clonidina	
<b>Hipopituitarismo primario</b>	
Ineficiencia renal crónica	
<b>Cirrosis</b>	
Neurogenas (p. ej., manipulación mamaria, lesiones de la pared torácica, lesiones de la médula espinal)	
Estrés (p. ej., físico, psicológico)	
<b>Idiopáticas</b>	

Modificado y reproducido con autorización de Thorner MO *et al.*: The anterior pituitary. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD *et al.* (editors). Saunders, 1996.

La hiperprolactinemia patológica, debida a adenomas secretores de prolactina (prolactinomas) u otros estados clínicos que originan valores elevados de prolactina como hipotiroidismo primario o terapia de fármacos bloqueadores del receptor de dopamina deben diferenciarse de la hiperprolactinemia fisiológica del embarazo y la lactancia. Los prolactinomas se presentan en aproximadamente 1 de cada 4 de los pacientes a quienes se practica la necropsia, y explican 60% de todos los tumores hipofisarios primarios. La mayoría de los pacientes no presenta síntomas atribuibles a los microadenomas y fallece de causas diferentes.

Los pacientes con macroadenomas por lo general se presentan con síntomas por efecto de masa, en tanto que



quienes tienen microadenomas pueden desarrollar síntomas relacionados con los efectos hormonales, ya sea por las acciones directas de la prolactina (galactorrea en 30 a 80% de las mujeres y en hasta 33% de los varones), o los efectos indirectos de la supresión en la función gonádica por la prolactina (mediante la disminución en la secreción de la GnRH y, quizá, al bloquear las acciones de la gonadotropina en el ovario y en los testículos). La disfunción reproductora resultante se presenta de manera variable: amenorrea, menstruaciones irregulares, o menstruaciones estériles en las mujeres; y disminución de la libido y disfunción eréctil, parcial o completa, o esterilidad en los varones.

Otra consecuencia frecuente de la hiperprolactinemia consiste en la disminución de la densidad ósea, debida al hipogonadismo y también, quizá, a los efectos directos mal comprendidos de la prolactina sobre el tejido óseo.

### B. Adenoma secretor de hormona del crecimiento

Los tumores secretantes de GH dan origen a síndromes de gigantismo y acromegalia según se desarrollen antes o después del cierre de las epífisis. Los datos clínicos en el gigantismo y en la acromegalia se resumen en el cuadro 19-7, y reflejan una combinación de los efectos insulinoideos de la hormona, promotores de visceromegalia,

y los efectos contrarreguladores, promotores de intolerancia a la glucosa.

### C. Adenoma hipofisario secretor de ACTH (enfermedad de Cushing)

La secreción excesiva de cortisol debida a la sobreproducción de ACTH por un adenoma hipofisario constituye la causa más frecuente de síndrome de Cushing espontáneo (capítulo 21). Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH son ocho veces más frecuentes en las mujeres que en los varones, y deben diferenciarse de los efectos producidos por la CRH o la ACTH originadas fuera del hipotálamo y de la hipófisis, respectivamente, y de los adenomas y los carcinomas suprarrenales.

Los síntomas y los signos de los adenomas hipofisarios secretores de ACTH son consecuencia de los efectos locales de masa, similares a los comentados antes para otros tipos de tumores hipofisarios, y de los efectos provenientes de la sobreproducción de cortisol por las glándulas suprarrenales, según se comenta en el capítulo 21. El síndrome de Nelson consiste en la evolución rápida de un adenoma hipofisario secretor de ACTH, el cual se presenta a menudo después de la suprarrenalectomía bilateral para controlar los síntomas del exceso de cortisol. Con el advenimiento de la hipofisectomía transfenoidal y la radioterapia, ha disminuido en gran medida la incidencia de complicaciones.

Cuadro 19-7. Datos clínicos y de laboratorio en 57 pacientes con acromegalia<sup>1</sup>

Hallazgos	%
Crecimiento de extremidades reciente	100
Artraigias	72
Diaforesis excesiva	91
Debilidad	88
Maloclusión	68
Marcas cutáneas nuevas	58
Hipertensión (> 150/90)	37
Síndrome del túnel del carpo	44
Glucosa sanguínea en ayuno > 6 mmol/L	30
Prueba anormal de tolerancia a la glucosa (glucosa sanguínea > 6.1 mmol/L (>110 mg/dL))	68
Engrosamiento del cojinete del talón > 22 mm	91
Prolactina sérica > 25 µg/L	16
Fósforo sérico > 1.5 nmol/L (> 4.5 mg/dL)	48
Volumen de la silla > 1 300 mm <sup>3</sup>	96
T <sub>4</sub> sérica < 53 nmol/L (< 3 ng/mL)	0 <sup>2</sup>
Testosterona sérica (varones) < 10 nmol/L (< 3 ng/mL)	23
Cortisol sérico a las 8:00 a.m. < 200 nmol/L (< 8 µg/dL)	4

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Clemmons DR et al.: Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin C. N Engl J med 1979;301:1138.

<sup>2</sup> Once pacientes recibieron reposición de T<sub>4</sub> al mismo tiempo del estudio.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consiste el adenoma hipofisario?
- ¿Qué hace acudir con el médico a los pacientes con adenomas hipofisarios?
- ¿Cuáles variantes del adenoma hipofisario son las más frecuentes?
- ¿A qué se debe el desarrollo de un adenoma hipofisario?

## HIPOPITUITARISMO

El panhipopituitarismo es el síndrome que consiste en la pérdida completa de todas las hormonas secretadas por la hipófisis. El hipopituitarismo se refiere a la pérdida de una o más hormonas hipofisarias.

### Presentación clínica

La sintomatología en el hipopituitarismo varía según la extensión y la duración de la enfermedad. En algunos casos de panhipopituitarismo éste se presenta de manera súbita (p. ej., como consecuencia de infarto o trauma hipofisarios). Estos pacientes pueden desarrollar rápidamente dos situaciones que ponen en peligro la vida por las pérdidas de ACTH y de vasopresina. En la primera, ya que el paciente es incapaz de tener una respuesta

estrés por la falta de secreción de glucocorticoides estimulada por la ACTH, incluso el estrés relativamente leve puede ser mortal. En la segunda, un paciente incapaz de mantener la ingestión de agua será incapaz de compensar la diuresis masiva por la deficiencia de la vasopresina (diabetes insípida). Por tanto, el paciente entrará rápidamente en coma como resultado de la profunda pérdida de agua y de las complicaciones por la deshidratación y la hiperosmolaridad.

En otros casos la insuficiencia hipofisaria se desarrolla de manera más insidiosa (p. ej., debida a la destrucción progresiva de la hipófisis por un tumor no secretor o la secundaria a la radioterapia hipofisaria). En muchos de estos casos de panhipopituitarismo de lenta evolución, el paciente solicita atención médica con síntomas relacionados a las funciones reproductoras (amenorrea en las mujeres; esterilidad o disfunción eréctil en los varones) consecuencia de las insuficiencias de la LH y de la FSH. Otros pacientes tienen síntomas vagos (p. ej., letargo o modificación de los hábitos intestinales), quizá relacionados con el desarrollo gradual del hipotiroidismo (por la deficiencia de la TSH). El panhipopituitarismo puede descubrirse sólo cuando el paciente no mejora durante alguna otra urgencia médica no relacionada, por la incapacidad de presentar una respuesta protectora al estrés como consecuencia de la deficiencia de ACTH y de la respuesta de los glucocorticoides a ésta.

## Etiología

El panhipopituitarismo de inicio súbito por lo general se debe a rotura traumática del tallo hipofisario, a infarto y hemorragia dentro de un tumor hipofisario, o a la destrucción isquémica de la hipófisis después de la hipotensión sistémica (p. ej., síndrome de Sheehan o hipopituitarismo posparto después de la hipovolemia severa en el parto). También se han informado diversas causas genéticas poco frecuentes (cuadro 19-8; figura 19-4). El hipopituitarismo adquirido en forma gradual se debe con más frecuencia a la extensión de los tumores hipofisarios, o acontece como una complicación de la radioterapia para tumores encefálicos.

## Fisiopatología

La característica bioquímica fundamental del hipopituitarismo consiste en las escasas concentraciones de las hormonas hipofisarias frente a la escasez de productos del órgano blanco correspondientes a uno o más componentes de los ejes neuroendocrinos que involucran a la hipófisis. Por el contrario, la insuficiencia primaria de órgano blanco resulta en grandes concentraciones de las hormonas hipofisarias relevantes.

Otra distinción entre la insuficiencia de órgano blanco primaria y la secundaria a un hipopituitarismo consiste en que no todas las funciones de órgano terminal están igualmente controladas por la hipófisis. Por ejemplo, en el caso de la corteza suprarrenal aunque la secreción mineralocorticoide puede ser estimulada por ACTH, no es dependiente de ella.

**Cuadro 19-8. Causas de hipopituitarismo<sup>1</sup>**

### Necrosis isquémica de la hipófisis

- Necrosis posparto (síndrome de Sheehan)
- Traumatismo craneoencefálico
- Enfermedades vasculares, asociadas por lo general con diabetes mellitus

### Neoplasia que afectan la silla turca

- Adenoma no funcional
- Craneofaringioma
- Cordoma supraselar
- Histiocitosis X (granuloma eosinófilico, enfermedad de Hand-Schüller-Christian)

### Quistes intracelulares

### Lesiones inflamatorias crónicas

- Tuberculosis, sífilis, sarcoidosis

### Enfermedades infiltrativas

- Amiloidosis
- Hemocromatosis
- Mucopolisacaridosis
- Mutaciones genéticas
- Parte de un síndrome
- PITX2*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*
- Resultado en deficiencia hormonal combinada o aislada
- PPO1*, *PIT1* (deficiencia hormonal hipofisaria combinada)
- TPII* (deficiencia de ACTH), *DAX1* (hipogonadismo hipogonadotrópico)
- Genes de hormona (p. ej., POMC, TSH-β)
- Convertidas prohormona (*PC1*)
- Genes del receptor de la liberación de hormona (p. ej. *TRH-R*, *GnRH-R*)

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Chandrasoma P, Taylor CP: *Concise Pathology* 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

Ambas diferencias bioquímicas entre las insuficiencias primaria y secundaria de órgano terminal tienen consecuencias clínicas importantes. Por ejemplo, la hiperpigmentación se presenta en la insuficiencia suprarrenal primaria debido a que varios péptidos derivados de POMC (MSH, ACTH) estimulan la pigmentación de la piel por medio de la unión al receptor de melanocortina 1 (MC1-R). Debido a que los valores de los péptidos derivados de POMC no están elevados en la insuficiencia hipofisaria e hipotalámica, no se presenta hiperpigmentación. De igual manera, los síntomas de la insuficiencia suprarrenal secundaria a la enfermedad hipofisaria pueden ser más sutiles que en el caso de la insuficiencia suprarrenal primaria, ya que se conserva una fracción importante de la producción mineralocorticoide, incluso en ausencia de la ACTH (capítulo 21).

En el caso de trauma y la transección del tallo hipofisario, es notable que el hipopituitarismo en general, y la deficiencia de la vasopresina en particular, pueden mejorar con el tiempo conforme disminuye el edema local y se restablece algún grado de integridad del tallo hipofi-

sario respecto a las conexiones de éste con el hipotálamo. Sin embargo, algunas veces estos síntomas y signos pueden empeorar con el tiempo conforme se pierdan las pocas células o conexiones intactas residuales.

### Manifestaciones clínicas

Los síntomas y los signos del hipopituitarismo dependen de la extensión y duración de las deficiencias específicas de las hormonas hipofisarias, y del estado clínico general del paciente. Así, una deficiencia relativa de vasopresina puede compensarse mediante un incremento en la ingestión de agua; y la insuficiencia suprarrenal puede no manifestarse hasta que el paciente necesite presentar una respuesta al estrés. El hipotiroidismo puede manifestarse de modo gradual durante meses debido a la vida media relativamente larga y a la gran reserva de hormona tiroidea normalmente disponible en la glándula.

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo corresponden a las de los síndromes de la insuficiencia de órgano terminal. Las más importantes son la insuficiencia suprarrenal, el hipotiroidismo y la diabetes insípida. Un indicio menos importante, pero a menudo más sensible de la presencia de enfermedad hipofisaria consiste en la amenorrea en las mujeres y la esterilidad o la disfunción eréctil en los varones.



### AUTOEVALUACIÓN

20. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de panhipopituitarismo?
21. ¿A qué se debe que los pacientes con panhipopituitarismo soliciten atención médica?
22. ¿Cómo se determinaría la terapéutica de reposición requerida por un paciente con panhipopituitarismo?

## DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida es un síndrome de poliuria producto de la incapacidad para concentrar la orina y, por tanto, retener el agua como resultado de la falta de acción de la vasopresina.

### Presentación clínica

El primer síntoma de la diabetes insípida es la poliuria que persiste frente a circunstancias que normalmente dan lugar a oliguria (p. ej., deshidratación), acompañada por sed. Los adultos pueden quejarse de micción frecuente en la noche (nicturia), y los niños pueden presentarse porque mojan la cama (enuresis). Si el paciente es capaz de mantener una ingestión de agua acorde con la pérdida de agua, no se desarrollan síntomas adicionales. El volumen de orina producido en la ausencia total de vasopresina puede llegar a 10 y 20 L/día. Por tanto, cuan-

do se comprometa la capacidad del paciente para mantener este grado de ingestión de líquido (p. ej., por cualquier accidente o proceso que de origen en primer término al desarrollo de diabetes insípida), puede sobrevenir deshidratación y ésta evolucionar con rapidez a la coma.

### Etiología

La diabetes insípida puede deberse a: 1) enfermedades del SNC (diabetes insípida central), que afectan la síntesis o la secreción de la vasopresina; 2) enfermedades del riñón (diabetes insípida nefrótica), con pérdida de la capacidad de éste para responder con retención de agua a la vasopresina circulante; o 3) en el embarazo, a un probable incremento en la depuración metabólica de la vasopresina. En las diabetes insípidas central y nefrótica la orina es hipotónica. Las causas centrales más frecuentes corresponden al traumatismo craneano accidental, tumor intracraneano y cirugías intracraneanas. En el cuadro 19-9 se listan las causas menos frecuentes. La diabetes insípida nefrótica puede ser familiar o debida a lesión renal por diversos fármacos. Los síndromes similares a la diabetes insípida pueden ser producto del exceso de mineralocorticoides, del embarazo y de otras causas. La diabetes insípida nefrótica verdadera debe diferenciarse de una

**Cuadro 19-9. Causas de diabetes insípida central y nefrótica<sup>1</sup>**

#### Diabetes Insípida central

Hereditaria, familiar (autonómica dominante)

#### Adquirida

Idiopática

Traumática o posquirúrgica

Enfermedades neoplásicas: craneofaringioma, linfoma, meningioma, carcinoma metastático

Trastorno isquémico o hipóxico: síndrome de Sheehan, aneurismas, paro cardiopulmonar, derivación aortocoronaria, choque, muerte cerebral

Enfermedades granulomatosas: sarcoidosis, histiocitosis X

Infecciones: encefalitis viral, meningitis bacteriana

Trastornos autoinmunitarios

#### Diabetes insípida nefrótica

Hereditaria, familiar (dos tipos)

#### Adquirida

Hipopotasemia

Hipercalcemia

Obstrucción posrenal

Fármacos: litio, demeclociclina, metoxiflurano

Enfermedad de células falciformes

Amiloidosis

Embarazo

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD et al. (editores). Saunders, 1998.

diuresis osmótica (y, por tanto, resistente a la vasopresina). De manera similar, con la diuresis prolongada puede acontecer el desgaste del gradiente osmótico intersticial en la médula (el cual se necesita para la concentración de la orina) y esto puede confundirse con la diabetes insípida verdadera. En ambos casos (diuresis osmótica y desgaste medular) la orina es hipertónica o isotónica más que hipotónica. Finalmente, la polidipsia primaria extrema (ingestión de cantidades excesivas de agua, a menudo como consecuencia de un trastorno psiquiátrico) resulta en un volumen apropiadamente grande de orina diluida y en una menor concentración plasmática de vasopresina, lo cual imita una diabetes insípida.

## Fisiopatología

### A. Diabetes insípida central

La diabetes insípida central puede ser permanente o transitoria, en reflejo de la historia natural del trastorno subyacente (cuadro 19-9). Sólo se necesita que esté intacto aproximadamente 15% de las células secretoras de vasopresina en el hipotálamo para conservar el equilibrio líquido bajo condiciones normales. La simple destrucción de la hipófisis posterior no produce suficiente pérdida neuronal para causar diabetes insípida permanente. En realidad debe suceder la destrucción del hipotálamo y de al menos algunos de los fascículos supraópticos hipofisarios.

Un hallazgo más frecuente consiste en la enfermedad transitoria resultante de la lesión aguda con choque y edema neuronales (p. ej., posinfarto o postraumática), que da lugar al cese de la secreción de vasopresina con el subsiguiente restablecimiento de suficiente secreción de vasopresina para resolver los síntomas, sea por recuperación neuronal o por resolución del edema con restablecimiento de la integridad neurovascular hipotálamo-hipofisaria.

### B. Diabetes insípida nefrógena

Al parecer la diabetes insípida nefrógena es producida por un defecto generalizado en los receptores de vasopresina clase  $V_2$ , o en los canales de agua de la acuaporina 2 en los tubos colectores renales.

Al parecer la diabetes insípida nefrógena inducida por fármacos se produce por la sensibilidad del receptor de vasopresina al litio, al flúor o a otras sales. Esto sucede en cerca de 12 a 30% de los pacientes tratados con estos fármacos. Este padecimiento por lo general es reversible al terminar la exposición al fármaco causante (cuadro 19-9).

### C. Síndromes similares a diabetes insípida

Existen varios síndromes similares a la diabetes insípida. Como un ejemplo, la diabetes insípida es una rara complicación del embarazo. Parece deberse a un exceso de vasopresina en el plasma. Esta enzima, que degrada de manera selectiva la vasopresina, tal vez es liberada de la placenta. Un sello característico de esta entidad es que se revierte por la administración de acetato de desmopresina análogo a vasopresina, que es resistente a la degradación por la enzima.

## Manifestaciones clínicas

La diabetes insípida debe diferenciarse de otras causas de poliuria y de hipernatremia (cuadro 19-10). La característica básica de la diabetes insípida consiste en la orina diluida, incluso a pesar de la hipernatremia. Las pruebas con tiras reactivas establecen la diferencia respecto a la diabetes mellitus. Los padecimientos en los cuales la poliuria se origina por diuresis osmótica deben diferenciarse de la diabetes insípida por la osmolalidad urinaria normal o aumentada. La polidipsia primaria se diferencia por la presencia de hiponatremia, en tanto que en la diabetes insípida el sodio sérico debe estar normal o aumentado. En la polidipsia primaria la ingestión incontrolada de agua conduce a la poliuria; en tanto que en la diabetes insípida, la hipertonicidad estimula la sed.

La diferenciación entre las diabetes insípidas central y nefrógena depende finalmente de una determinación de la capacidad de respuesta a la vasopresina inyectada, con un drástico decremento en el volumen urinario y un incremento en la osmolalidad urinaria en la primera y poco o ningún cambio en la segunda. En la diabetes insípida central las concentraciones circulantes de vasopresina son escasas respecto a la osmolalidad plasmática, en tanto que en la diabetes insípida nefrógena están aumentadas.

En la diabetes insípida nefrógena la poliuria es producto de la incapacidad para conservar el agua en la ne-

### Cuadro 19-10. Causas principales de hipernatremia<sup>1</sup>

#### Interferencia con la sed

- Coma
- Hipernatremia esencial

#### Pérdidas excesivas de agua

- Renales
  - Diabetes insípida central
  - Diabetes insípida nefrógena
  - Deterioro de la hipertonicidad medular

#### Extrarrenales

- Diaforesis
- Diarrea osmótica
- Quemaduras

#### Diuresis de solutos

- Glucosa
  - Cetoacidosis diabética
  - Coma hiperosmolar no cetósico

#### Otras

- Administración de manitol
- Administración de glicerol

#### Exceso de sodio

- Administración de NaCl hipertónico
- Administración de NaHCO<sub>2</sub> hipertónico

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD et al. (editores). Saunders, 1998.

fron distal por la falta de canales de agua dependientes de vasopresina. Estos canales, los cuales residen dentro de las vesículas justo por debajo de la superficie en la célula del túbulo renal, se insertan normalmente en la membrana plasmática apical en respuesta a la estimulación de la vasopresina y permiten la retención de agua. De esta manera puede recuperarse hasta 13% del filtrado glomerular.

En la diabetes insípida de origen central o nefrótico, si el paciente es incapaz de mantener suficiente ingestión de agua para compensar la poliuria se desarrolla deshidratación con la consecuente hipernatremia. Ésta da origen a numerosas manifestaciones neurológicas, las cuales incluyen la obnubilación progresiva (disminución en la capacidad de respuesta a los estímulos verbales o físicos), el mioclono, las convulsiones, los déficit focales y el coma. Estas manifestaciones neurológicas resultan de la hipotonía celular y de la pérdida del volumen debidos a las fuerzas osmóticas, algunas veces complicadas con la hemorragia intracraneana debida al estiramiento o la rotura de los pequeños vasos sanguíneos. Excepto los cambios estructurales como los que dan origen a la hemorragia, las consecuencias neurales de la hiponatremia revierten una vez que se resuelve el trastorno metabólico subyacente.

La duración de la hipernatremia es una variable importante en el desarrollo de los síntomas neurológicos, en el sentido de que con el tiempo las neuronas generan "osmoles idiógenos"; es decir, aminoácidos y otros metabolitos que sirven para incrementar la osmolaridad intracelular al nivel de la existente en la sangre y de esta manera disminuyen las pérdidas de líquido al exterior del encéfalo. Por tanto, conforme la hipernatremia se desarrolle con más lentitud, es menor la probabilidad de complicaciones neurales debidas a la salida de líquidos en el encéfalo o a severo daño vascular.



### AUTOEVALUACIÓN

23. ¿En qué consisten los indicios sugestivos de diabetes insípida en un nuevo paciente?
24. ¿Cómo se puede realizar un diagnóstico definitivo de diabetes insípida?
25. ¿Cuáles son las diferencias fisiopatológicas entre las diabetes insípidas central y nefrótica?

## SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El síndrome de secreción inapropiada de ADH (vasopresina) (SIADH) constituye una de las diversas causas de un estado hipotónico (cuadro 19-11). El SIADH se debe a la secreción excesiva de vasopresina respecto

### Cuadro 19-11. Síndromes hipotónicos<sup>1</sup>

#### Ingestión excesiva de agua

#### Excreción disminuida de agua

Disminución de liberación de solutos a los segmentos diluyentes

Inanición

Potomanía por cerveza

#### Exceso de vasopresina

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Secreción de vasopresina inducida por fármacos

#### Exceso de vasopresina con disminución de la liberación distal de solutos

Insuficiencia cardíaca congestiva

Cirrosis hepática

Síndrome nefrótico

Deficiencia de cortisol

Hipotiroidismo

Uso de diuréticos

Insuficiencia renal

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD et al. (editores). Saunders 1998.

la apropiada para la hiperosmolalidad o la depleción del volumen intravascular.

### Presentación clínica

El dato cardinal en el SIADH consiste en la hiponatremia sin edema. Según la rapidez del inicio y la intensidad, las consecuencias neurales de la hiponatremia incluyen confusión, letargo y debilidad, mioclono, asterixis, convulsiones generalizadas y coma.

### Etiología

Con el SIADH se han asociado varios tumores secretores de vasopresina, trastornos del SNC, trastornos pulmonares y fármacos (cuadro 19-12). Por tanto, vale la pena mencionar que las neuronas hipotalámicas y la hipófisis posterior no siempre son la fuente de la secreción de vasopresina. En realidad, el hipotálamo y la hipófisis son responsables de los valores elevados de vasopresina en tan sólo 33% de los pacientes con SIADH, y es importante considerar al SIADH no necesariamente como un trastorno del sistema hipotálamo-hipófisis. Varios trastornos metabólicos pueden producir hiponatremia y se deben investigar y descartar antes de que se haga el diagnóstico del SIADH verdadero. En especial, la insuficiencia suprarrenal y el hipoparatiroidismo están asociados a menudo con hiponatremia. En estas enfermedades, la deficiencia de sodio y la depleción subsecuente del volumen, desencadenan la secreción de vasopresina. La hiponatremia que acompaña a los trastornos del SNC es causada por el SIADH o por un desperdicio de la sal ce-

**Cuadro 19-12. Causas del SIADH<sup>1</sup>****Tumores**

Carcinoma bronquial (en particular del tipo de células pequeñas)  
 Otros carcinomas: duodeno, páncreas, vejiga, uréter, próstata  
 Leucemia, linfoma  
 Timoma, sarcoma

**Trastornos del SNC**

Lesiones en forma de masa: tumores, abscesos, hematoma  
 Infecciones: encefalitis, meningitis  
 Evento vascular cerebral  
 Atrofia cerebral senil  
 Hidrocefalia  
 Trauma  
*Delirium tremens*  
 Psicosis aguda  
 Enfermedades desmielinizantes y degenerativas  
 Enfermedades inflamatorias

**Trastornos pulmonares**

Infecciones: tuberculosis, neumonía, absceso  
 Insuficiencia respiratoria aguda  
 Ventilación con presión positiva

**Fármacos**

Vasopresina, acetato de desmopresina  
 Clorpropamida  
 Clofibrato  
 Carbamazepina  
 Otros: Vincristina, vinblastina, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas

**Idiopáticas**

Diagnóstico de exclusión

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Chauvreaux ME: Pathology of posterior pituitary. En: *Pathophysiological Foundations of Critical Care*. Pinsky MR, Dhainaut JA (editores). Williams & Wilkins, 1993.

rebral (DSC), con aumento de la liberación de péptidos natriuréticos (p. ej., BNP, ANP). Una diferencia importante entre estos dos trastornos está en el volumen extracelular total, que está aumentado en el SIADH y reducido en DSC.

**Fisiopatología**

La concentración sérica del sodio (y en consecuencia la osmolaridad) se determina normalmente por el equilibrio de la ingestión de agua, la retención renal de soluto (una etapa necesaria en la excreción del agua) y la retención de agua en el túbulo distal renal mediada por la vasopresina. Los desórdenes en cualquiera de estas características del equilibrio normal del sodio, o factores controladores de dicho equilibrio, pueden causar hiponatremia. Ésta aparece cuando la magnitud del trastorno excede la capacidad de los mecanismos homeostáticos para compensar la disfunción. Así, un simple exceso en la ingestión de agua por lo general se compensa mediante la diuresis renal de agua. Las excepciones son:

1) cuando la ingestión de agua es extrema (mayor de los aproximadamente 18 L diarios que pueden excretarse en la vía renal) o 2) cuando se limita la entrega renal de soluto (p. ej., en la depleción de sal), y como consecuencia se limita la capacidad renal para excretar agua libre.

En los estados hiposuprarrenales, la pérdida renal de sodio debida a la falta de aldosterona tiene dos consecuencias. De manera más importante, la depleción del volumen como consecuencia de la pérdida de sodio renal ocasiona la liberación de vasopresina; aunque el estímulo primario para la secreción de ADH es una osmolaridad plasmática elevada, la liberación de ADH también es estimulada por el volumen intravascular bajo. Segundo, la disminución de la entrega de soluto renal deteriora la capacidad del riñón para excretar una carga de agua, en el caso en el que la ingestión de agua exceda la pérdida de agua no renal.

En el hipotiroidismo parecen deteriorarse la entrega renal del soluto y la función del osmostato a la cual se acopla la secreción de la vasopresina, lo que resulta en hiponatremia.

Deben diferenciarse las verdaderas causas de la hiponatremia, incluso el SIADH, de la denominada pseudohiponatremia. La pseudohiponatremia se presenta en dos grupos de padecimientos (cuadro 19-13). Primero están aquellos en los cuales la infusión de soluciones hiperosmolares (p. ej., glucosa) extrae el agua de las células y de esta manera diluye el sodio. La característica fundamental de estos padecimientos consiste en la hiponatremia sin hipoosmolaridad. Segundo, la pseudohiponatremia se presenta cuando la fracción no acuosa del plasma es mayor de lo normal. El sodio sólo se equilibra con, y se regula en, la fracción acuosa del plasma, y los cálculos de la concentración del sodio sérico hacen la corrección respecto al volumen plasmático total, ya que la fracción no acuosa del volumen plasmático normalmente es despreciable. En los padecimientos relativamente infrecuentes en los cuales la fracción no acuosa es significativa (p. ej., estados hiperlipidémicos intensos, mieloma múltiple u otros padecimientos con concentraciones lipídicas o proteínicas en suero mayores de lo normal), la concentración calculada del sodio puede, por tanto, resultar equívocamente escasa.

**Cuadro 19-13. Causas de pseudohiponatremia<sup>1</sup>****Osmolaridad aumentada del plasma**

Hiper glucemia  
 Administración de manitol  
 Administración de glicerol

**Osmolaridad normal del plasma**

Hiperproteíнемia (p. ej., mieloma múltiple)  
 Hiperlipidemia  
 Cirugía prostática con uso de líquido de irrigación con glicina o sorbitol

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Reeves BW, Bichet DG, Andreoli TE: The posterior pituitary and water metabolism. En: *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Wilson JD et al. (editores). Saunders, 1998.

No se comprenden bien los mecanismos fisiopatológicos detrás de la mayor parte de los casos de SIADH. Se ha propuesto que el estímulo barorreceptor proveniente del pulmón se deteriora en aquellos trastornos pulmonares que resultan en SIADH. Se presume que las lesiones del SNC causantes de SIADH interrumpen las vías neurales inhibitorias de la vasopresina. Cualquiera que sea el mecanismo, en la mayor parte de los casos la hiponatremia del SIADH está parcialmente limitada por la secreción del péptido natriurético auricular. Así, la hiponatremia intensa se desarrolla sólo cuando la ingestión de agua está relativamente aumentada, y rara vez se forma edema. La terapéutica más sencilla consiste en la restricción de la ingestión de agua libre y, en el caso de las lesiones pulmonares o del SNC, el tratamiento de la enfermedad subyacente.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del SIADH están parcialmente determinadas por la naturaleza y la evolución de cualquier trastorno subyacente (p. ej., enfermedades del SNC o pulmonares), por la intensidad de la hiponatremia, y por la rapidez con la cual se desarrolla dicha hiponatremia. Cualquiera que sea la causa, el SIADH puede tener manifestaciones neurológicas, entre las que se incluyen confusión, asterixis, mioclono, convulsiones generalizadas y coma. Esto acontece como resultado de la desviación de los líquidos osmóticos y del aumento en las presiones intracraneanas y el edema cerebral resultantes, con la tumefacción del encéfalo limitada por el tamaño del cráneo. Los mecanismos fisiológicos para contrarrestar esta tumefacción incluyen la depleción de los osmoles intracelulares, en especial los iones potasio. A mayor rapidez en la evolución de la hiponatremia, mayor probabilidad de desarrollar edema cerebral y aumento de la presión intracraneana, y de que las complicaciones neurológicas y la herniación den lugar a lesión permanente. Sin embargo, incluso cuando la hiponatremia se desarrolla con lentitud, en los casos extremos (p. ej.,  $< 110$  mEq/L de sodio sérico) ésta puede resultar en convulsiones y estado mental alterado. En los pacientes cuya hiponatremia se corrige con demasiada rapidez puede desarrollarse mielinólisis pontina central y producir lesión neurológica permanente.



### AUTOEVALUACIÓN

26. ¿Cuáles padecimientos se asocian con el SIADH?
27. ¿Cómo puede diferenciarse el SIADH de otras causas de hiponatremia?
28. ¿Cuáles son las consecuencias neurológicas del SIADH y cómo pueden evitarse?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase el Capítulo 25 para las respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

#### CASO 69

Una mujer de 30 años de edad se presenta a la sala de urgencias después de "golpear de refilón" un automóvil estacionado. Refiere que nunca vio el auto hasta después de golpearlo. Niega haberse hecho daño, pero se queja de cefalea. Declara que ha tenido cefaleas todos los días desde hace tres meses y esta última es similar a todas las anteriores. Describe la cefalea como dolor pulsátil frontal que se agrava cuando está acostada y en ocasiones la despierta durante la noche. No tiene antecedentes médicos importantes y niega el consumo de alcohol, tabaco o drogas. En la revisión por sistemas menciona que su menstruación es irregular, pero niega alguna otra molestia. En la exploración parece estar bien, con signos vitales normales. En la exploración neurológica, el dato notable es hemianopsia bitemporal. En la exploración mamaria se observa galactorrea, pero sin presencia de masas. El resto de la exploración no muestra datos anormales.

#### Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable?
- B. ¿Cómo surgió este trastorno?
- C. ¿Cuál es el mecanismo patógeno de la hemianopsia bitemporal? ¿Y de las cefaleas?
- D. ¿Cuál es la causa de la menstruación irregular? ¿Y de la galactorrea?

#### CASO 70

Una mujer de 31 años de edad con antecedente patológico importante de macroadenoma hipofisario sometido a radioterapia se presenta a la clínica por amenorrea. Antes del diagnóstico del adenoma hipofisario tenía irregularidades menstruales. Esta irregularidad había persistido, con menstruaciones de duración aproximada de tres días y a intervalos de 1.5 a 2 meses. Sin embargo, durante los últimos cuatro meses no ha presentado menstruación. Niega tener actividad sexual. En la revisión por sistemas refiere fatiga progresiva y un aumento de 4.5 kg en el peso corporal en los últimos meses.

El macroadenoma hipofisario se trató con radioterapia hace un año. Ha permanecido sin atención médica desde entonces porque se mudó y aún no ha encontrado otro médico. No toma medicamentos. En la exploración, la presión arterial es de 100/60 mm Hg y el

frecuencia cardíaca de 80 lpm. La exploración neurológica es normal, excepto por un ligero retraso en la fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos. En el examen de cabeza y cuello, se observa que el pelo es café, áspero y frágil. La exploración del cuello no revela bocio ni masas. Los resultados del examen del corazón, pulmones y abdomen son normales. La exploración pélvica revela genitales femeninos normales, sin masas ováricas ni uterinas. La prueba urinaria de embarazo es negativa.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa probable de la amenorrea de esta paciente? ¿Por qué lo cree?
- Con base en el interrogatorio y la exploración física, ¿sospecha deficiencia de alguna otra hormona? ¿Por qué lo piensa así?
- ¿Qué otras deficiencias hormonales debe considerar en esta paciente? ¿Por qué podrían cursar asintomáticas en ese momento?

### CASO 71

Un varón de 54 años de edad con antecedente patológico importante de enfermedad bipolar, se presenta con su médico por poliuria. Señala que debe levantarse 3 o 4 veces por la noche a orinar. También refiere que con frecuencia tiene sed. Niega la presencia de polifagia, urgencia urinaria, dificultad para iniciar la micción y goteo posmiccional. El único dato notable en sus antecedentes médicos es la enfermedad bipolar. Tiene un antecedente antiguo de falta de cumplimiento con los medicamentos para dicha enfermedad, con internamientos frecuentes tanto por manía como por depresión, pero ha permanecido estable con litio durante los últimos seis meses. Niega todos los síntomas de manía y depresión en ese momento. No toma otros medicamentos. Los antecedentes familiares notables son depresión y abuso de sustancias, pero por lo demás son negativos. El paciente tiene antecedente de abuso de sustancias múltiples, pero ha estado "limpio y sobrio" durante los últimos seis meses.

En la exploración, los signos vitales se encuentran en límites normales. El examen de la cabeza y cuello revela mucosas un poco secas. En el examen rectal se encuentra glándula prostática normal, sin masas. El resto de la exploración es normal. El análisis de orina muestra orina diluida sin glucosa ni otras alteraciones. Los electrolitos séricos revelan aumento ligero en la concentración de sodio. Se considera el diagnóstico de diabetes insípida.

### Preguntas

- ¿Sospecha diabetes insípida central o nefrótica? ¿Por qué? ¿Cómo confirmaría el diagnóstico?
- ¿En qué forma el litio causa diabetes insípida?
- ¿Cuál es la causa de la poliuria de este paciente? ¿Y de la sed?
- ¿Qué podría ocurrir si este paciente fuera incapaz de mantener la ingestión de agua suficiente?

### CASO 72

Un varón de 75 años de edad con carcinoma pulmonar de células pequeñas en etapa terminal se presenta a la sala de urgencias con alteración del estado mental. La esposa del paciente es quien lo cuida en casa y declara que está muy débil, necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria. En los últimos días ha estado cada vez más letárgico. Ella ha tenido cuidado de hidratarlo bien, lo despierta cada 2 h para darle a beber agua. Su apetito ha sido malo, pero acepta con gusto el agua y bebe 1 900 a 2 800 mL al día. Toma morfina para el dolor y la disnea.

En la exploración se observa un varón caucásico caquéctico con dificultad respiratoria ligera. Está letárgico, pero es posible despertarlo. Sólo está orientado en cuanto a persona. Los signos vitales revelan temperatura de 38 °C, presión arterial de 110/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 88 por min, frecuencia respiratoria de 18 lpm y saturación de oxígeno de 96% con 3 L de oxígeno. En la exploración de la cabeza y cuello se observan pupilas de 3 mm y reactivas, escleróticas sin ictericia, conjuntivas rosas. Las mucosas están húmedas. El cuello es flexible. Hay disminución de los ruidos respiratorios en la parte inferior del campo pulmonar posterior izquierdo y estertores en la mitad superior. La exploración cardíaca muestra latidos cardíacos regulares sin soplos, galope ni frote pericárdico. El examen abdominal no revela alteraciones ni masas. Las extremidades no tienen edema, cianosis ni dedos hipocráticos. El examen neurológico sólo muestra reflejos de Babinski positivos en ambos lados y asterixis. Los estudios de laboratorio indican una concentración sérica de sodio de 118 mg/dL.

### Preguntas

- ¿Qué trastornos se asocian con el SIADH? ¿Cuáles están presentes en este paciente?
- ¿Qué mecanismo fisiopatológico produce el SIADH?
- ¿Cuál es la causa del letargo, confusión y asterixis en este paciente?
- ¿Cómo trataría la hiponatremia de este paciente?

## REFERENCIAS

### Generales

Greenspan, FS, Gardner DG (editors): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004.

### Obesidad

Adan RAH, Kas MJH: Inverse agonism gains weight. *Trends Endocrinol* 2003;24:315.



- Bates SH, Myers Jr MG: The role of leprin receptor in signaling in feeding and neuroendocrine function. *Trends Endocrinol* 2003;14:447.
- Howarth NC *et al.*: Dietary fiber and weight regulation. *Nutr Rev* 2001;59:129.
- O'Rahilly S *et al.*: Human obesity—Lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003;144:3757.
- Smith SR *et al.*: Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism* 2001;50:425.

### Adenoma hipofisario

- Arafah BM, Nastallah MP: Pituitary tumors: Pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:287.
- Melmed S: Mechanisms for pituitary tumorigenesis: The plastic pituitary. *J Clin Invest* 2003;112:1603.
- Schlechte JA: Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035.

### Hipopituitarismo

- Cohen LE, Radovick S: Molecular basis of combined primary hormone deficiency. *Endocr Rev* 2002;23:431.
- Lamberts SW *et al.*: Pituitary insufficiency. *Lancet* 1998;352:127.
- Savage JJ *et al.*: Transcriptional control during mammalian anterior pituitary development. *Gene* 2003;319:1.

### Diabetes insípida

- Maghnie M: Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003;59(suppl 1):42.
- Morello JP, Bicher DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Rev Physiol* 2001;63:607.

### Síndrome de secreción inapropiada de ADH

- Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581.
- Baylis PH: The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35:1495.

## Enfermedad tiroidea

Douglas C. Bauer, MD y Stephen J. McPhee, MD

La tiroides sintetiza las hormonas tiroxina ( $T_4$ ) y triyodotironina ( $T_3$ ), aminoácidos con yodo que regulan la tasa metabólica corporal. Las concentraciones adecuadas de la hormona tiroidea se necesitan en los lactantes para el desarrollo normal del SNC; en los niños para el crecimiento y la maduración normales del esqueleto; y en los adultos para la función normal de múltiples sistemas y órganos. La disfunción tiroidea es uno de los trastornos endocrinos que se encuentran con más frecuencia en la práctica clínica. Si bien las concentraciones anormalmente altas o escasas de las hormonas tiroideas pueden tolerarse durante periodos largos, por lo general hay síntomas y signos de disfunción tiroidea.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES

#### ANATOMÍA

La tiroides normal es una glándula firme, de color rojo café y lisa que consta de dos lóbulos laterales y un istmo central que los une (figura 20-1). Un lóbulo piramidal de tamaño variable se extiende hacia arriba desde el istmo. El peso normal de la tiroides varía entre 30 y 40 g. Está rodeado por una cápsula adherente fibrosa a partir de la cual múltiples proyecciones fibrosas se extienden profundamente en la estructura y lo dividen en muchos lóbulos pequeños. La tiroides está muy vascularizada y tiene una de las tasas mayores de flujo sanguíneo por gramo de tejido comparado con cualquier otro órgano.

#### HISTOLOGÍA

Desde el punto de vista histológico, la tiroides consta de muchos ácinos estrechamente empacados, denominados folículos, cada uno rodeado por capilares y estroma. Cada folículo es aproximadamente esférico, recubierto

por una capa de células epiteliales cuboides y lleno de coloide, un material proteináceo compuesto sobre todo de tiroglobulina y hormonas tiroideas almacenadas. Cuando la glándula está inactiva los folículos son grandes, las células del recubrimiento se aplanan y el coloide abunda. Con la glándula activa los folículos son pequeños, las células del recubrimiento son cuboides o columnares y el coloide escasea; y los bordes están festonados para formar "lagunas de reabsorción" (figura 20-2). Esparcidas entre los folículos están las células parafoliculares (células C), las cuales secretan calcitonina, una hormona inhibidora de la resorción ósea y que disminuye la concentración plasmática del calcio (capítulo 17).

En la figura 20-3 se diagrama la ultraestructura de la célula epitelial folicular. Las células varían en apariencia con el grado de actividad glandular. Las células foliculares descansan sobre la membrana basal. El núcleo es redondo y con localización central. El citoplasma contiene mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas. El ápex tiene un aparato de Golgi discreto, pequeños gránulos secretores con tiroglobulina, y abundantes lisosomas y fagosomas. En el ápex la membrana se pliega formando microvellosidades.

#### FISIOLOGÍA

##### Formación y secreción de las hormonas tiroideas

##### A. $T_3$ , $T_4$ y tiroglobulina

Las células foliculares tiroideas tienen tres funciones: 1) coleccionar y transportar el yodo al coloide; 2) sintetizar tiroglobulina, una glucoproteína (PM 660 000 Da) construida con dos subunidades y con muchos residuos de tirosina, y secretarla en el coloide; y 3) liberar hormonas tiroideas de la tiroglobulina y secretarlas en la circulación. Las estructuras de las dos hormonas tiroideas, la  $T_3$  y  $T_4$ , se muestran en la figura 20-4. La  $T_3$  y la  $T_4$  se sintetizan en el coloide mediante yodación y condensación de las moléculas de tirosina unidas entre sí en la tiroglobulina.

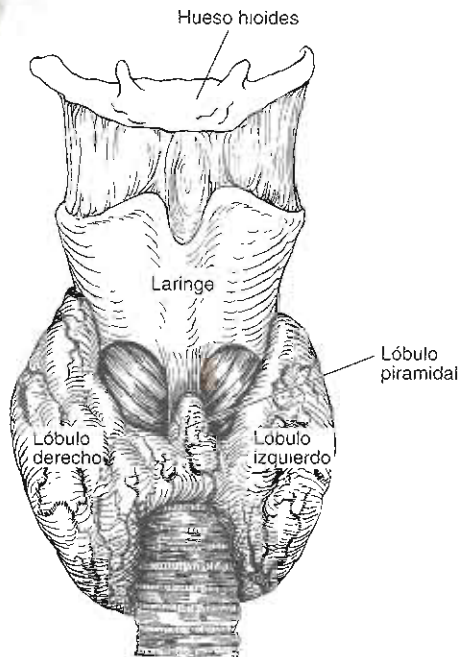


Figura 20-1. Tiroides humana. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno.)

**B. Metabolismo y atrapamiento del yodo**

Para la síntesis normal de hormona tiroidea, el adulto requiere una ingestión mínima diaria de 150 µg de yodo. En EUA la ingestión promedio es de aproximadamente 500 µg/día. El yodo ingerido en los alimentos se convierte primero en yoduro, el cual se absorbe y capta por la tiroides. Las células foliculares transportan el yodo desde la circulación hasta el coloide ("atrapamiento de yoduro" o "bomba de yoduro"). El transportador consiste en una proteína de la membrana de células de 65 kDa. Este transporte del yoduro es un ejemplo del transporte activo secundario dependiente de la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> adenosina trifosfatasa (ATPasa) para obtener energía; se estimula mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotropina). Con una tasa normal de síntesis de hormona tiroidea ingresan a la tiroides alrededor de 120 µg/día de yoduro. Cerca de 80 µg/día se secretan en la T<sub>3</sub> y en la T<sub>4</sub>, y el resto difunde hacia el líquido extracelular y se excreta en la orina.

**C. Síntesis y secreción de la hormona tiroidea**

Las hormonas tiroideas se sintetizan en el coloide, cerca de la membrana celular apical de las células foliculares. El yoduro en la célula tiroidea se oxida a yodo, en una reacción catalizada por la enzima peroxidasa tiroidea. El yodo ingresa al coloide y con rapidez se enlaza a la posición 3 (figura 20-4) de las moléculas de tirosina adheridas a la tiroglobulina, para formar la monoyodotirosina.

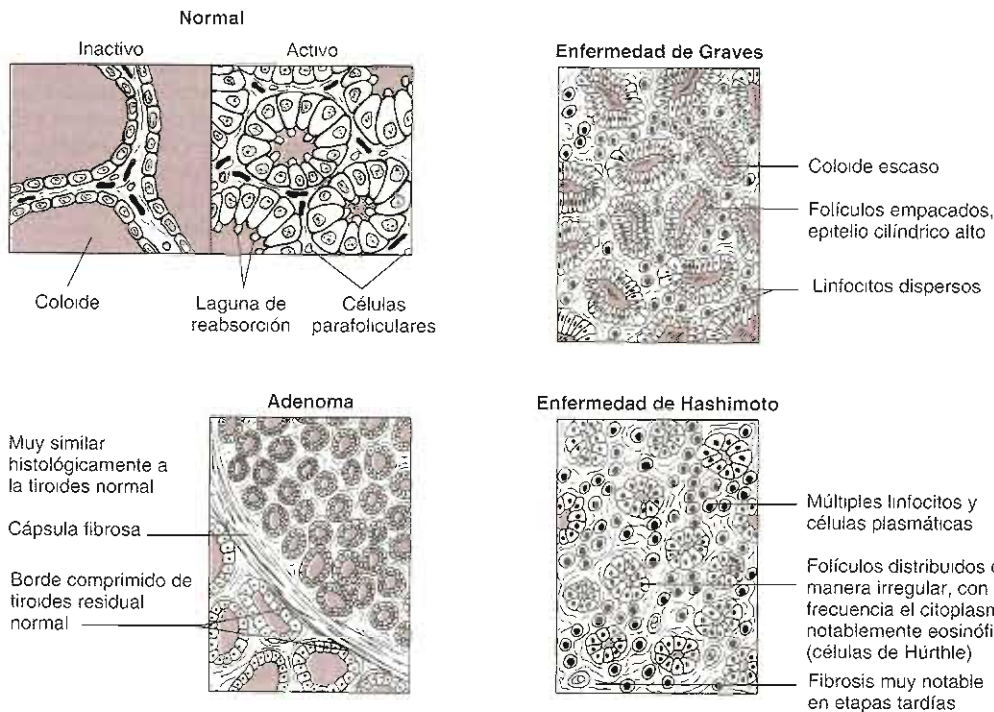


Figura 20-2. Histología normal y anormal de la tiroides. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados por The McGraw-Hill Companies, Inc.; y de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obras publicadas en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

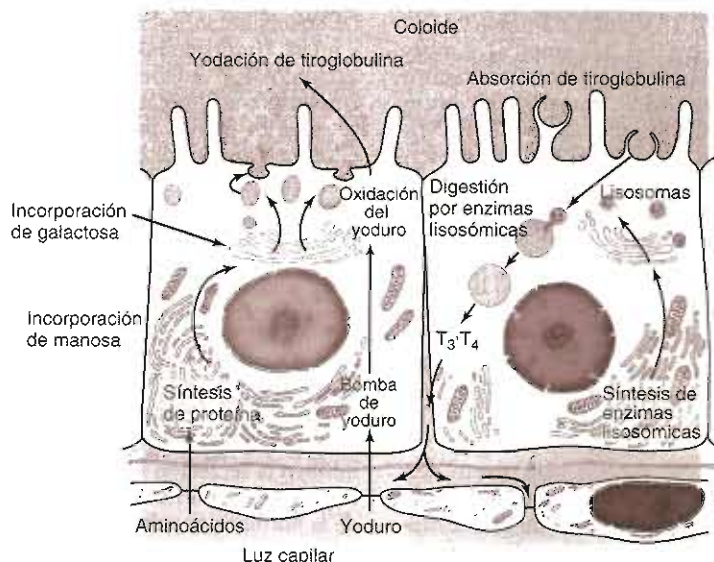


Figura 20-3. Ultraestructura de la célula tiroidea (esquemática). A la izquierda se muestran los procesos de síntesis y yodación de tiroglobulina, y a la derecha su digestión y reabsorción. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J, Kelley R: *Basic Histology*, 9th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados, 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

(MIT). En seguida la MIT se yoda en la posición 5 para formar diyodotirosina (DIT). A continuación dos moléculas de DIT se condensan en un proceso oxidativo ("reacción de acoplamiento") para formar una molécula de tiroxina ( $T_4$ ). Es probable que dentro de la tiroides se forme algo de  $T_3$  mediante condensación de MIT con DIT. También se forma una cantidad pequeña de  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ). La figura 20-4 muestra las estructuras de la MIT, la DIT, la  $T_4$ , la  $T_3$  y la  $T_3$  inversa. En la tiroides normal la distribución promedio de los compuestos yodados es de 23% de MIT, 33% de DIT, 35% de  $T_4$ , 7% de  $T_3$  y 2% de  $T_3$  inversa ( $rT_3$ ).

La tiroides secreta diario aproximadamente 80  $\mu\text{g}$  (103 nmol) de  $T_4$  y 4  $\mu\text{g}$  (7 nmol) de  $T_3$ . Los pliegues de la membrana celular apical (lamelipodia) engloban un poco de coloide y lo llevan al citoplasma mediante endo-

citosis, lo cual forma los endosomas. La TSH acelera este proceso. Los endosomas se funden con los lisosomas que contienen proteasas, las cuales rompen los enlaces peptídicos entre los residuos yodados y la tiroglobulina, y liberan  $T_4$ ,  $T_3$ , DIT y MIT en el citoplasma. A continuación la  $T_4$  y la  $T_3$  libres cruzan la membrana celular e ingresan a los capilares adyacentes. La MIT y la DIT se degradan enzimáticamente en la célula mediante la desyodinasa tiroidea (yodotirosina deshalogenasa) a yodo y tirosina, las cuales se utilizan de nuevo en la síntesis coloide.

#### D. Transporte y metabolismo de la hormona tiroidea

La concentración plasmática normal de la  $T_4$  es de cerca de 8  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (103 nmol/L) (intervalo: 5 a 12  $\mu\text{g}/\text{dL}$  o 65 a

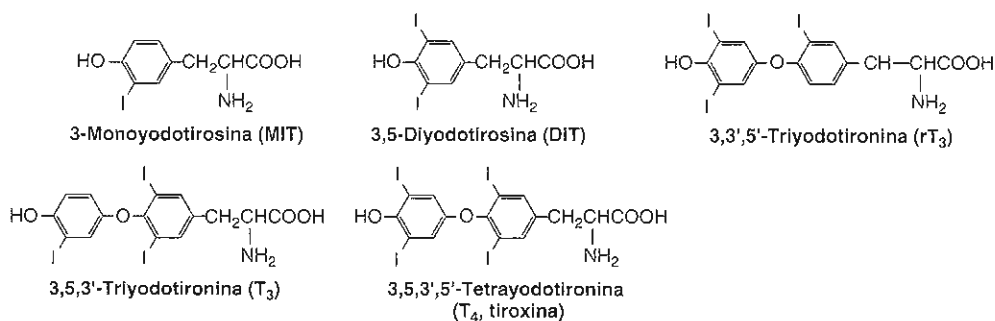


Figura 20-4. MIT, DIT,  $T_3$ ,  $T_4$  y  $rT_3$ .

156 nmol/L); y la concentración plasmática normal de la  $T_3$  es de aproximadamente 0.15  $\mu\text{g/dL}$  (2.3 nmol/L) (intervalo: 0.08 a 0.22  $\mu\text{g/dL}$  o 1.2 a 3.3 nmol/L). Ambas hormonas se enlazan a las proteínas plasmáticas, entre las cuales se incluyen la albúmina, la transtirretina (antes denominada prealbúmina fijadora de tiroxina [TBPA]), y a la globulina fijadora de tiroxina (TBG). Las proteínas fijadoras de hormona tiroidea sirven sobre todo para transportar la  $T_4$  y la  $T_3$  en el suero y facilitar la distribución uniforme de las hormonas dentro de los tejidos.

Desde el punto de vista fisiológico, son la  $T_4$  y la  $T_3$  libres en el plasma las que son activas e inhiben la secreción hipofisaria de la TSH. La  $T_4$  y la  $T_3$  libres están en equilibrio con las hormonas enlazadas a proteínas en el plasma y en los tejidos y circulan en concentraciones mucho menores. La captación tisular de las hormonas libres es proporcional a las concentraciones plasmáticas de éstas.

Casi la totalidad (99.98%) de la  $T_4$  circulante está enlazada a la TBG y otras proteínas plasmáticas, de manera que la concentración de la  $T_4$  es de aproximadamente 2 ng/dL, y la vida media biológica de la  $T_4$  es prolongada (alrededor de 6 a 7 días). Algo menos de la  $T_3$  (99.8%) está enlazado a proteína. Por tanto, comparada con la  $T_4$ , la  $T_3$  actúa con mayor rapidez y tiene una vida media más corta (aproximadamente 30 h). También es 3 a 5 veces más potente sobre base molar.

La  $T_4$  y la  $T_3$  se metabolizan en el hígado, los riñones y muchos otros tejidos mediante desyodación, y conjugación con glucurónidos. Normalmente 33% de la  $T_4$  circulante se convierte en  $T_3$  mediante 5' desyodación; y 45% se convierte en la metabólicamente inerte triyodotironina inversa ( $rT_3$ ) mediante 5 desyodación. Aproximadamente 87% de la  $T_3$  circulante deriva de la conversión periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ , y sólo 13% proviene de la secreción tiroidea. La  $T_4$  y la  $T_3$  se conjugan a glucurónidos en el hígado y se excretan en la bilis. Después de pasar al intestino, los conjugados se hidrolizan, y una cantidad pequeña de  $T_4$  y de  $T_3$  se reabsorbe (circulación enterohepática). El resto se excreta en las heces.

## Regulación de la secreción tiroidea

La secreción de la hormona tiroidea se estimula mediante la hormona estimulante de la tiroides (TSH, tirotropina) hipofisaria. La secreción de la TSH hipofisaria se estimula, a su vez, mediante la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), un tripéptido secretado por el hipotálamo que también incrementa la actividad biológica de la TSH al modificar la glucosilación de ésta.

La TSH consiste en dos subunidades glucoproteínicas con 211 aminoácidos. La subunidad  $\alpha$  es idéntica a la de las hormonas hipofisarias estimulante de los folículos (FSH) y luteinizante (LH), así como a la de la gonadotropina coriónica humana (hCG) placentaria. La subunidad  $\beta$  confiere a la TSH las propiedades de enlace específicas y la actividad biológica. El gen codificante de la subunidad  $\alpha$  se localiza en el cromosoma 6, y el gen para la subunidad  $\beta$  está en el cromosoma 1.

La TSH tiene una vida media biológica de 60 minutos. La concentración plasmática promedio de la TSH es de 2 mU/L (intervalo normal: 0.4 a 4.8 mU/L). Cuando se excluyen los individuos con autoanticuerpos, bocio y antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, el límite superior es algo bajo, entre 2.5 a 3.0 mU/L. Aunque el fenómeno carece de importancia clínica, la secreción normal de la TSH demuestra un patrón circadiano de aumento en la tarde, para llegar al máximo después de la medianoche y disminuir durante el día.

La  $T_4$  y la  $T_3$  circulantes inhiben la secreción de la TSH a cargo de la hipófisis de manera directa e indirecta, mediante la regulación de la biosíntesis de la TRH en el hipotálamo. La secreción de la TSH se inhibe con el estrés, quizá en la vía de la inhibición glucocorticoide de la secreción de la TRH. En los lactantes, pero no así en los adultos, el frío incrementa la secreción de la TSH y el calor la inhibe. La dopamina y la somatostatina también inhiben la secreción hipofisaria de la TSH. En los animales existe una variante hipofisaria específica del receptor de la hormona tiroidea, el cual puede regularse de manera selectiva mediante la hormona tiroidea. La figura 20-5 ilustra el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y varios factores estimulantes e inhibidores.

Una vez que la TSH se secreta, o administra, enlaza a un receptor de TSH (TSH-R) específico en la membrana de la célula tiroidea, lo cual activa la cascada proteica ( $G_s$ ) fijadora de GTP-adenililo ciclasa-cAMP. El incremento en el cAMP intracelular media el aumento inmediato en la captación y el transporte del yoduro, la yodación de la tiroglobulina, y la síntesis de las yodotirosinas,  $T_3$  y  $T_4$ . En el lapso de unas cuantas horas tiene

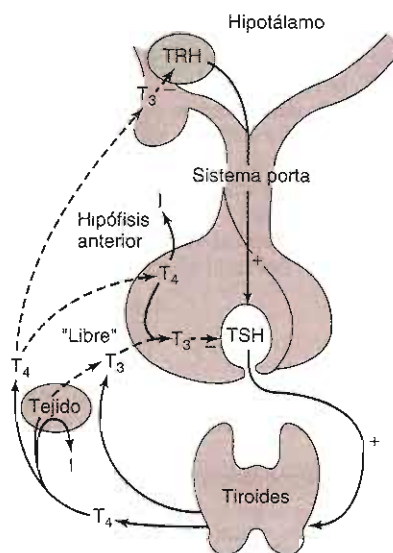


Figura 20-5. Eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.  $T_4$ , tiroxina;  $T_3$ , triyodotironina; TRH, hormona liberadora de tirotrópina; TSH, hormona estimulante de la tiroides. (Modificada y reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

lugar un incremento en los mRNA para la tiroglobulina y la peroxidasa tiroidea, se fortalece la actividad lisosómica, aumenta la secreción de tiroglobulina dentro del coloide, hay más endocitosis del coloide, y se incrementan las secreciones de la  $T_4$  y de la  $T_3$  a partir de la glándula.

El receptor de TSH también está expresado en los linfocitos y otros tejidos, incluyendo la hipófisis, timo, riñón, testículos, cerebro, adipocitos y fibroblastos.

El enlace de la TSH al TSH-R también estimula la fosforilasa C de la membrana, lo cual da lugar a la hipertrofia de la célula tiroidea. Con la estimulación crónica por la TSH se hipertrofia toda la glándula, aumenta la vascularidad y sobreviene un bocio.

Se ha clonado el TSH-R. Consiste en una glucoproteína de cadena única compuesta por 744 aminoácidos. Se estima que dos secuencias específicas de aminoácidos representan sitios de enlace diferentes para la TSH y para el anticuerpo estimulante del receptor de TSH (TSH-R[stim]Ab) presente en la enfermedad de Graves (véase después).

La cantidad de hormona tiroidea necesaria para conservar la función normal del sistema de órgano en la persona con tiroidectomía se define como la cantidad necesaria para conservar la TSH plasmática dentro del intervalo normal (0.4 a 4.8 mU/L). Aproximadamente 80% de la levotiroxina administrada por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal, y por lo general entre 100 y 125 µg/día conservan normal la TSH plasmática en las personas de tamaño promedio.

### Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas ingresan a las células mediante difusión pasiva, o transporte específico, a través de la membrana y el citoplasma celulares. En el citoplasma celular la mayor parte de la  $T_4$  se convierte en  $T_3$ . Se ha clonado el receptor nuclear de la  $T_3$  y es similar a los receptores nucleares de glucocorticoides, mineralocorticoides, estrógenos, progestinas, vitamina  $D_3$  y ácido retinoico. Por razones todavía no esclarecidas, en los humanos existen al menos dos receptores diferentes de la  $T_3$ , codificados por genes diferentes. Los dos receptores humanos biológicamente activos de la hormona tiroidea (hTR) se han etiquetado como hTR- $\alpha$ 1 y hTR- $\beta$ 1. El gen de la variante  $\alpha$  está en el cromosoma 17 y el de la variante  $\beta$  en el cromosoma 3. Las dos variantes diferentes del receptor ayudan a explicar la variación normal en la capacidad de respuesta a la hormona tiroidea de los diversos órganos y las anomalías selectivas de tejido presentes en varios síndromes de resistencia tiroidea. Por ejemplo, el encéfalo contiene predominantemente receptores  $\alpha$ , el hígado sobre todo receptores  $\beta$ , y el corazón ambos. Las mutaciones puntuales en el gen hTR- $\beta$ 1 resultan en receptores anormales para la  $T_3$  y el síndrome de resistencia generalizada a la hormona tiroidea (síndrome de Refetoff).

Cuando el complejo  $T_3$ -receptor se une al DNA, se incrementa la expresión de genes específicos, con la inducción de RNA mensajeros. Deben producirse una am-

plia variedad de enzimas para explicar los diversos efectos de las hormonas tiroideas en la función celular.

### Efectos de las hormonas tiroideas

En el cuadro 20-1 se resumen los efectos de las hormonas tiroideas en varios órganos. Las hormonas tiroideas incrementan la actividad de la  $Na^+-K^+$  ATPasa unida a la membrana, aumentan la producción de calor y estimulan el consumo de oxígeno (calorigenia). También afectan el crecimiento y la maduración tisulares, ayudan a regular el metabolismo lipídico, incrementan la contractilidad cardíaca mediante la estimulación de la proteína miosina, e incrementan la absorción intestinal de los carbohidratos.

Los efectos de la  $T_4$  y de la  $T_3$ , y de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina están estrechamente inte-

Cuadro 20-1. Efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas

Tejido blanco	Efecto	Mecanismo
Corazón	Cronotrópico	Aumenta la cantidad y afinidad de receptores $\beta$ adrenérgicos
	Inotrópico	Aumenta respuestas a catecolaminas circulantes Aumenta la proporción de cadena pesada $\alpha$ de miosina (con mayor actividad de ATPasa)
Tejido adiposo	Catabólico	Estimula lipólisis
Músculos	Catabólico	Aumenta el desdoblamiento proteínico
Hueso	En el desarrollo y metabólico	Promueve el crecimiento y desarrollo esqueléticos normales; acelera el recambio óseo
Sistema nervioso	En el desarrollo	Promueve el desarrollo cerebral normal
Intestino	Metabólico	Aumenta la velocidad de absorción de carbohidratos
Lipoproteína	Metabólico	Estimula la formación de receptores de LDL
Otro	Calorigeno	Estimula el consumo de oxígeno por tejidos metabólicamente activos (excepciones: cerebro adulto, testículos, útero, ganglios linfáticos, bazo, hipófisis anterior) Aumenta el metabolismo basal

Clave: ATPasa, adenosina trifosfatasa; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

rrelacionadas. Todas incrementan la tasa metabólica y estimulan el sistema nervioso y el corazón. En los humanos, los efectos de la trascripción de la  $T_3$  incluyen la producción de más receptores  $\beta$ -adrenérgicos; en los animales, la incubación de las células tiroideas en un medio con TSH incrementa la cantidad de receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos, presuntamente mediante la inducción de la síntesis de éstos.



## AUTOEVALUACIÓN

1. Describir un folículo tiroideo y los cambios en éste con respecto a la inactividad de la glándula.
2. ¿Cuáles variantes de la hormona tiroidea secreta la tiroides? ¿Cuáles son las proporciones normales entre las diversas variantes? ¿Cuáles son las potencias relativas de cada una?
3. ¿A qué se une la hormona tiroidea durante su transporte en el plasma?
4. ¿Cómo se regulan las concentraciones de la hormona tiroidea?
5. ¿En qué consiste el mecanismo de acción de la hormona tiroidea?
6. ¿Cuáles son los efectos específicos de sistema de órgano más notables de la hormona tiroidea?

## GENERALIDADES SOBRE LA ENFERMEDAD TIROIDEA

Los síntomas y los signos de la enfermedad tiroidea en los humanos corresponden a las consecuencias pronosticables de los efectos fisiológicos de las hormonas tiroideas comentados antes. El médico por lo general enfrenta pacientes con 1 de 5 tipos de disfunción tiroidea: 1) hipertiroidismo (tirotoxicosis), como consecuencia de un exceso de hormona tiroidea; 2) hipotiroidismo (mixedema), producido por una insuficiencia de hormona tiroidea; 3) bocio, un aumento de volumen difuso de la tiroides producido por el incremento prolongado de la TSH; 4) nódulo tiroideo, un aumento de tamaño localizado en una porción de la tiroides, debido a una neoplasia benigna o maligna; y 5) pruebas de función tiroidea anormales en un paciente clínicamente eutiroides.

Varias pruebas de laboratorio son útiles en la evaluación inicial de los pacientes sospechosos de disfunción tiroidea. La primera consiste en la medición de la TSH con un análisis sensible (por lo general definido como un límite inferior de detección de 0.1 mU/L, o menos). La TSH está por debajo de lo normal en el hipertiroidismo, y por arriba de lo normal en el hipotiroidismo (excepto en los casos infrecuentes de enfermedad hipofisaria o hipotalámica). La segunda prueba de laboratorio útil consiste en la medición de la tiroxina no unida a proteína. La mayor parte de los laboratorios clínicos en la ac-

tualidad tiene la capacidad para realizar mediciones directas y precisas de tiroxina libre ( $FT_4$ ). Opcionalmente se proporciona una estimación de la tiroxina no enlazada a proteína mediante el índice de tiroxina libre ( $FT_4I$ ), el producto de la tiroxina plasmática total ( $TT_4$ ) y la captación con resina de la  $T_4$  ( $RT_4U$ ) (es decir,  $FT_4I = TT_4 \times RT_4U$ ). La  $TT_4$  por sí sola a menudo refleja el estado funcional de las proteínas fijadoras de hormona tiroidea. La  $RT_4U$  es un indicador de la globulina fijadora de hormona tiroidea y sirve para corregir las modificaciones en la concentración de la proteína fijadora. Algunos laboratorios miden en su lugar la captación con resina de la  $T_3$ , ( $RT_3U$ ).

Aunque pueden medirse las concentraciones de la  $T_3$  total y libre, ambas tienen una vida media corta y estos análisis son técnicamente difíciles. Además, bajo la mayor parte de las circunstancias, las concentraciones circulantes de la  $T_3$  se correlacionan menos con el hipertiroidismo o el hipotiroidismo clínicos.

En los pacientes con disfunción tiroidea pueden detectarse diversos autoanticuerpos tiroideos, entre los cuales se incluyen: 1) el anticuerpo dirigido contra la peroxidasa tiroidea (TPO Ab), anteriormente denominado anticuerpo antimicrosómico; 2) el anticuerpo dirigido contra la tiroglobulina (Tg Ab); y 3) el anticuerpo dirigido contra el receptor de la TSH, ya sea estimulante (TSH-R[stim]Ab) o bloqueador (TSH-R [block] Ab). Los anticuerpos a la tiroglobulina y a la peroxidasa tiroidea se encuentran con frecuencia en el hipotiroidismo debido a la tiroiditis de Hashimoto, y en ocasiones en el hipertiroidismo debido a la enfermedad de Graves (véase después). El TSH-R[stim] Ab se presenta en la mayoría de las personas con hipertiroidismo debido a enfermedad de Graves. La detección del TSH-R[block] Ab en el suero materno indica un pronóstico de hipotiroidismo congénito en los recién nacidos de madres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria.

Adelante se comentan otros procedimientos como los tiroidogramas y la prueba de la hormona liberadora de tirotrópina.

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES TIROIDEAS ESPECÍFICAS

La patogénesis de las enfermedades tiroideas más frecuentes probablemente involucra un proceso autoinmunitario con sensibilización de los linfocitos del huésped a diversos antígenos tiroideos. Se han documentado tres antígenos tiroideos importantes: la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO), y el receptor de la TSH (TSH-R). El inicio de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria puede resultar de factores ambientales (p. ej., infecciones virales o bacterianas, o alta ingestión de yodo) y de factores genéticos (p. ej., defectos en los linfocitos T supresores).

## HIPERTIROIDISMO

### Etiología

En el cuadro 20-2 se listan las causas del hipertiroidismo. Con mayor frecuencia la sobreproducción de la hormona tiroidea se debe a la enfermedad de Graves. En esta el autoanticuerpo contra el receptor de la TSH (TSH-R [stim] Ab) estimula las células foliculares de la tiroides para producir cantidades excesivas de  $T_4$  y de  $T_3$ . Con menos frecuencia, los pacientes con bocio multinodular pueden hacerse tirotóxicos sin anticuerpos circulantes si se les administra yodo inorgánico (p. ej., yoduro de potasio) o compuestos orgánicos de yodo (p. ej., el fármaco antiarrítmico amiodarona, que contiene 37% de yodo por peso). Los bocios multinodulares también pueden desarrollar uno o más nódulos que se conviertan en autónomos respecto a la regulación a cargo de la TSH y secreten cantidades excesivas de  $T_4$  o de  $T_3$ . Los pacientes provenientes de regiones de bocio endémico pueden desarrollar tirotoxicosis cuando se les administran complementos de yodo (fenómeno de "Jodbasedow"). Los adenomas foliculares grandes (> 3 cm de diámetro) pueden producir hormona tiroidea en exceso.

**Cuadro 20-2. Hipertiroidismo: causas y mecanismos patógenos**

Clasificación etiológica	Mecanismo patógeno
<b>Sobreproducción de hormonas tiroideas</b>	
Enfermedad de Graves	Anticuerpo estimulante de receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH-R [estim] Ab)
Bocio multinodular tóxico	Hiperfusión autónoma
Adenoma folicular	Hiperfusión autónoma
Adenoma hipofisario	Hipersecreción de TSH (rara)
Insensibilidad hipofisaria	Resistencia a la hormona tiroidea (rara)
Enfermedad hipotalámica	Exceso de producción de TRH
Tumores de células germinales: ortocarcinoma, mola hidatidiforme	Estimulación de hCG
<i>Struma ovarii</i> (teratoma ovárico)	Elementos tiroideos funcionales
Carcinoma tiroideo folicular metastático	Metástasis funcionales
<b>Destrucción de la glándula tiroides</b>	
Tiroiditis linfocítica	Liberación de hormona almacenada
Tiroiditis granulomatosa (subaguda)	Liberación de hormona almacenada
Tiroiditis de Hashimoto)	Liberación transitoria de hormona almacenada
<b>Otra</b>	
Tirotoxicosis medicamentosa, tirotoxicosis iatrica	Ingestión excesiva de hormona tiroidea exógena

En ocasiones, la sobreproducción de la TSH (p. ej., proveniente de un adenoma hipofisario) o la enfermedad hipotalámica pueden dar lugar a la producción excesiva de hormona tiroidea. El diagnóstico se sugiere por la evidencia clínica de hipertiroidismo con incrementos séricos de la  $T_4$  y de la  $T_3$ , e incremento en las concentraciones séricas de la TSH. Los procedimientos neurorradiológicos como la TC o las IRM de la silla turca confirman la presencia de un tumor hipofisario. Incluso más infrecuente, es el hipertiroidismo causado por la sobreproducción de la TSH debida a la resistencia hipofisaria (pero no en el tejido periférico) a los efectos supresores de la  $T_4$  y de la  $T_3$ . El diagnóstico se sugiere por el datos de incrementos en las concentraciones séricas de la  $T_4$  y de la  $T_3$  con una concentración inapropiadamente normal de la TSH sérica.

El hipertiroidismo puede precipitarse por tumores de células germinales (coriocarcinoma y mola hidatidiforme), los cuales secretan grandes cantidades de gonadotropina coriónica humana (hCG). Las grandes cantidades de hCG secretadas por estos tumores se unen al receptor de la TSH en la célula folicular y estimulan la sobreproducción de hormona tiroidea. Rara vez, el hipertiroidismo puede deberse a teratomas ováricos (que contienen tejido tiroideo) (estroma ovárico). El hipertiroidismo aparece cuando este tejido tiroideo ectópico empieza a funcionar en forma autónoma. Los pacientes con múltiples metástasis de carcinomas foliculares tiroideos pueden producir hormona tiroidea en exceso, en particular después de la administración de yoduro.

En ocasiones se observa el hipertiroidismo transitorio en pacientes con tiroiditis (tiroiditis de Hashimoto) linfocítica o granulomatosa (subaguda). En tales casos, el hipertiroidismo se debe a la destrucción de la tiroides con liberación de la hormona almacenada.

Finalmente, los pacientes que consumen cantidades excesivas de hormona tiroidea exógena (accidental o deliberadamente) pueden presentar síntomas, signos y datos de laboratorio de hipertiroidismo.

### Patogénesis

Cualquiera que sea la causa del hipertiroidismo, aumentan las hormonas tiroideas séricas. Aumentan la tiroxina libre ( $FT_4$ ) y el índice de tiroxina libre ( $FT_4I$ ). En aproximadamente 5 a 10% de los pacientes es normal la secreción de la  $T_4$ , al tiempo que aumentan las concentraciones de la  $T_3$  (denominada toxicosis  $T_3$ ). Las concentraciones séricas de la  $T_4$  y de la  $T_3$  totales no siempre son definitivas, debido a las variaciones en las concentraciones de las proteínas fijadoras de hormona tiroidea.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se caracteriza por la supresión en la concentración sérica de la TSH, según se determine con análisis sensibles inmunoenzimométrico o inmunoradiométrico. Sin embargo, también pueden suprimirse las concentraciones de la TSH en algunos padecimientos psiquiátricos agudos y en otros no tiroideos. En los poco frecuentes adenomas hipofisarios secretores de TSH (también denominado hipertiroidismo secundario) y en la enfermedad hipota-



lámica con producción excesiva de TRH (también denominado hipertiroidismo terciario), el hipertiroidismo se acompaña con incremento en la TSH plasmática.

Con la producción excesiva de hormona por la tiroides (p. ej., enfermedad de Graves) se incrementa la captación de yodo radiactivo (RAI) por la tiroides a las 4, 6 o 24 h; disminuye cuando la tiroides libera la hormona almacenada (p. ej., tiroiditis), cuando la hormona se produce en otra parte (p. ej., estroma ovárico), o cuando se ha ingerido excesiva hormona tiroidea exógena (p. ej., hipertiroidismo ficticio). Los gammagramas con tecnecio  $^{99m}\text{Tc}$  pueden proporcionar información similar a la obtenida mediante RAI, y son más rápidos y conllevan menor exposición a la radiación.

La prueba de TRH algunas veces es útil en el diagnóstico cuando los pacientes presentan resultados confusos en las pruebas de función tiroidea. En las personas normales, la administración de TRH (500  $\mu\text{g}$  por vía IV) produce un incremento en la TSH sérica de al menos 6 mU/L en el transcurso de 15 a 30 min. En el hipertiroidismo primario las concentraciones de la TSH son escasas y la administración de la TRH induce poco aumento, o ninguno, en la concentración de la TSH.

## Enfermedad de Graves

### A. Patología

La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo. En este padecimiento la tiroides aumenta de tamaño de manera simétrica y la vascularización se incrementa notablemente. La glándula puede duplicar o triplicar el peso. Microscópicamente, las células epiteliales foliculares tienen apariencia columnar y aumentan en cantidad y en tamaño (figura 20-2). Los folículos son pequeños y estrechamente empacados. El coloide escasea, con los bordes orlados en apariencia secundariamente a la rápida proteólisis de la tiroglobulina. El intersticio de la glándula está difusamente infiltrado con linfocitos y puede contener folículos linfoides con centros germinales.

### B. Patogénesis

El suero de más de 90% de los pacientes con enfermedad de Graves contiene TSH-R [stim] Ab, un anticuerpo contra el sitio del receptor de la TSH en la membrana epitelial folicular de la tiroides. Este anticuerpo se denominó anteriormente estimulador tiroideo de acción prolongada (LATS) o inmunoglobulina estimulante de la tiroides (TSI). Una vez que enlaza los receptores de TSH en la membrana celular, el TSH-R [stim] Ab estimula la síntesis y la secreción hormonales en casi la misma manera que la TSH. Si bien las concentraciones séricas del TSH-R [stim] Ab se correlacionan mal con la intensidad de la enfermedad, su presencia puede tener utilidad diagnóstica y, aunque controvertida, su desaparición puede ser de utilidad en la decisión del momento en que puede interrumpirse la terapéutica sin precipitar una recaída. Después de suspender el fármaco antitiroideo, alrededor de 30 a 50% de los pacientes con hipertiroidismo de Graves presentan recaídas. Parece que el

riesgo de recurrencia es mucho mayor si el TSH-R [stim] Ab aún se encuentra en el plasma al momento de suspender el tratamiento farmacológico, por lo que tal vez esta prueba pueda usarse para predecir la probabilidad de una recidiva.

Es incierta la génesis del TSH-R [stim] Ab en los pacientes con enfermedad de Graves. Sin embargo, la enfermedad de Graves tiene carácter familiar. El hallazgo de índices de concordancia mucho mayor en las parejas de gemelos homocigóticos (0.35) que en las parejas dicigóticas (0.03) sugiere una contribución genética al desarrollo de la enfermedad de Graves. En los caucásicos se asocia con los antígenos de histocompatibilidad HLA-B\* y HLA-DR3; en los asiáticos con los HLA-Bw46 y HLA-B5; y en los afroamericanos con el HLA-B17. Además, los pacientes con enfermedad de Graves con frecuencia están afectados por otro trastorno autoinmunitario (cuadro 20-3). Se desconoce la causa precipitante de esta producción de anticuerpo, pero puede ser responsable la respuesta inmunitaria contra un antígeno viral que comparte homología con el TSH-R. Otra teoría sobre la patogénesis de la enfermedad de Graves propone un defecto de los linfocitos T supresores, el cual permite a los linfocitos T cooperadores estimular los linfocitos B para que secreten anticuerpos contra los antígenos de la membrana de la célula folicular, incluso contra el receptor de la TSH (figura 20-6).

En los pacientes con enfermedad de Graves es posible encontrar títulos moderados de otros autoanticuerpos (anticuerpo a la peroxidasa tiroidea y TSH-R [block] Ab). La importancia de esto es incierta. En algunos casos el TSH-R [block] Ab aparece después de la terapéutica con radioyodo  $^{131}\text{I}$  de la enfermedad de Graves.

Los pacientes con hipertiroidismo por enfermedad de Graves pueden después desarrollar hipotiroidismo mediante uno de los mecanismos siguientes: 1) ablación quirúrgica o mediante tratamiento radiactivo con  $^{131}\text{I}$ ; 2)

**Cuadro 20-3. Trastornos autoinmunitarios asociados con la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto**

<b>Trastornos endocrinos</b>
Diabetes mellitus
Hipoadrenalismo autoinmunitario (enfermedad de Addison)
Orquitis u ooforitis autoinmunitarias
Hipoparatiroidismo idiopático
<b>Trastornos no endocrinos</b>
Anemia perniciosa
Vitiligo
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Púrpura trombocitopénica inmunitaria
Miastenia grave
Síndrome de Sjögren
Cirrosis biliar primaria
Hepatitis activa crónica

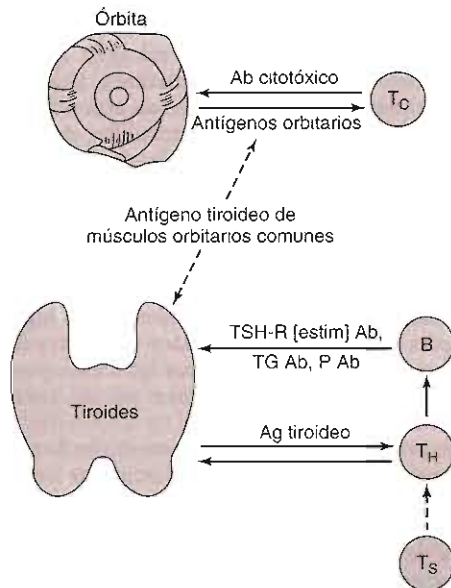


Figura 20-6. Patogénesis propuesta de la enfermedad de Graves. Un defecto en los linfocitos T supresores ( $T_s$ ) permite a los linfocitos T colaboradores ( $T_H$ ) estimular a los linfocitos B (B) para sintetizar autoanticuerpos tiroideos. El anticuerpo estimulante del receptor tiroideo (TSH-R [stim] Ab) es la fuerza conductora de la tirotoxicosis. La inflamación de los músculos orbitarios puede ser por la sensibilización de los linfocitos T citotóxicos ( $T_c$ ) o células asesinas, contra los antígenos orbitarios relacionados con un antígeno en la tiroides. Se desconoce qué desencadena esta cascada inmunitaria. (Ag, antígeno, PAb, anticuerpos a la peroxidasa o microsómico; Tg Ab, anticuerpo a la tiroglobulina.) (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tiroiditis autoinmunitaria que da lugar a la destrucción de la tiroides; y 3) desarrollo de anticuerpos que impiden la estimulación de la TSH (TSH-R [block] Ab).

Después del tratamiento con yodo radiactivo, a menudo hay un retraso en la recuperación de la capacidad de respuesta a la tirotropina (TSH) que puede ser de 60 a 90 días o más. Durante este periodo, las decisiones acerca de un tratamiento adicional deben basarse en el estado clínico del paciente, así como en los niveles séricos de TSH y hormonas tiroideas.



## AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son las cinco categorías de la disfunción tiroidea observadas con mayor frecuencia en los pacientes?
- ¿Cuáles son los siete mecanismos fisiopatológicos por los cuales un paciente puede desarrollar hipertiroidismo?
- ¿Cuáles pruebas iniciales de la función tiroidea son de mayor utilidad en el hipertiroidismo? ¿Qué resultados esperarías comparar con lo normal?

- ¿En qué consiste la utilidad del gammagrama tiroideo en la confirmación de la presunta causa del hipertiroidismo?
- Describir los mecanismos del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves.

## Manifestaciones clínicas

Las consecuencias clínicas del exceso de hormona tiroidea (cuadro 20-4) corresponden a las expresiones exageradas de las actividades fisiológicas de la  $T_3$  y de la  $T_4$ .

El exceso de hormona tiroidea da lugar a una producción de calor adicional suficiente para incrementar ligeramente la temperatura corporal, y para activar los mecanismos disipadores de calor entre los que se incluyen la vasodilatación cutánea, la disminución en la resistencia vascular periférica y la diaforesis. El incremento en la tasa metabólica basal da lugar a pérdida de peso, en especial en los pacientes más ancianos con mal apetito. En los pacientes jóvenes típicos, la ingestión de alimento se incrementa, y algunos pacientes parecen tener apetito insaciable.

El aparente incremento en el efecto de las catecolaminas en el hipertiroidismo probablemente tiene un origen multifactorial. Las hormonas tiroideas incrementan

### Cuadro 20-4. Datos clínicos en el hipertiroidismo (tirotoxicosis)

#### Síntomas

- Estado de alerta, labilidad emocional, nerviosismo, irritabilidad
- Malta concentración
- Debilidad muscular, fatigabilidad
- Palpitaciones
- Gran apetito, pérdida de peso
- Defecación aumentada (incremento en la frecuencia de las evacuaciones)
- Intolerancia al calor

#### Signos

- Hipercohesia, habla rápida
- Debilidad de músculos proximales (cuádriceps), temblor fino, piel suave y húmeda; pelo fino y abundante; onicólisis
- Párpados caídos, mirada fija, quemosis, edema periorbitario, proptosis
- Acentuación del primer ruido cardíaco, taquicardia, fibrilación auricular (resistencia a la digital), ampliación de la presión del pulso, disnea

#### Datos de laboratorio

- Concentración sérica de la TSH suprimida
- Incrementos en tiroxina libre sérica,  $T_4$  total sérica, captación con resina de  $T_4$  o  $T_3$ , índice de tiroxina libre
- Incremento en la captación de yodo radiactivo por la tiroides (algunas causas)
- Incremento de la tasa metabólica basal (TMB)
- Disminución en la concentración sérica del colesterol

los receptores  $\beta$  adrenérgicos en muchos tejidos entre los cuales se incluyen el músculo cardíaco, el músculo esquelético, el tejido adiposo y los linfocitos. También disminuyen los receptores  $\alpha$  adrenérgicos en el músculo cardíaco y pueden amplificar la acción de las catecolaminas hasta un sitio posreceptor. Por tanto, la tirotoxicosis se caracteriza por el incremento en las sensibilidades hemodinámica y metabólica de los tejidos a las catecolaminas. Sin embargo, son normales las concentraciones de las catecolaminas circulantes. En el hipertiroidismo, los fármacos que bloquean los receptores  $\beta$  adrenérgicos disminuyen o eliminan la taquicardia, las arritmias, la sudación y el temblor. Cuando se utilizan  $\beta$  bloqueadores en el tratamiento del hipertiroidismo, parece que los bloqueadores "no selectivos" (como el propranolol), que bloquean los receptores  $\beta_1$  y  $\beta_2$  tienen una ventaja sobre los bloqueadores "selectivos"  $\beta_1$  (como el metoprolol). Los agentes no selectivos parecen disminuir el índice metabólico en forma significativa, mientras que los bloqueadores  $\beta_1$  selectivos no disminuyen el consumo de oxígeno y sólo brindan alivio sintomático por la normalización de la frecuencia cardíaca.

El exceso de hormona tiroidea produce pensamiento rápido, nerviosismo, irritabilidad, labilidad emocional, agitación e incluso manía y psicosis. Los pacientes se quejan de mala concentración y disminución del rendimiento en el trabajo o en la escuela. Con frecuencia hay temblor y exaltación de los reflejos tendinosos profundos, con una fase rápida de relajación. En el hipertiroidismo a menudo se desarrollan debilidad y atrofia musculares (miopatía tirotóxica), en particular en el intenso y prolongado. La debilidad muscular proximal puede interferir con la marcha, el ascenso, levantarse a partir de una flexión profunda de las rodillas, o sostener peso. Tal debilidad muscular puede deberse al incremento en el catabolismo proteínico y a la emaciación muscular, a la menor eficiencia muscular, o a cambios en la miosina. A pesar de la mayor cantidad de receptores  $\beta$  adrenérgicos en el músculo, la proteólisis no parece estar mediada por los receptores  $\beta$ ; y la debilidad y la emaciación musculares no parecen afectarse con los bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos. El hipertiroidismo puede acompañarse con miastenia grave o parálisis periódica.

Disminuyen la capacidad vital y la fuerza muscular respiratoria. La debilidad muscular extrema puede producir insuficiencia respiratoria.

En el hipertiroidismo el gasto cardíaco aumenta como resultado de los aumentos en la frecuencia y en la contractilidad cardíacas y la disminución en la resistencia vascular periférica. En el estado hipertiroideo aumenta la presión del pulso y el tiempo de circulación se acorta. Con frecuencia se presenta taquicardia, por lo general supraventricular, y se estima relacionada con los efectos directos de la hormona tiroidea sobre el sistema de conducción cardíaca. Puede presentarse fibrilación auricular, en particular en los pacientes ancianos. La vigilancia electrocardiográfica continua durante 24 h de los pacientes tirotóxicos demuestra taquicardia persistente, pero se conserva el ritmo circadiano de la frecuencia cardíaca, lo cual sugiere que persiste una capacidad

de respuesta adrenérgica normal. En las ratas tirotóxicas aumenta la captación miocárdica de calcio; en los humanos, los bloqueadores del canal del calcio (p. ej. diltiazem) pueden disminuir la frecuencia cardíaca, la cantidad de latidos ventriculares prematuros; así como la cantidad de brotes de taquicardia supraventricular, de fibrilación auricular paroxística y de taquicardia ventricular. Los pacientes con hipertiroidismo pueden presentar insuficiencia cardíaca aguda por la disfunción ventricular izquierda con anomalías segmentarias en el movimiento de la pared cardíaca; su reversión rápida con el tratamiento sugiere que tal vez se deban a "aturdimiento" cardíaco. El hipertiroidismo de larga duración puede dar lugar a cardiomegalia y a insuficiencia cardíaca congestiva de "gasto alto". Con frecuencia se presentan los soplos por flujo y los ruidos extracardiacos, generados por un corazón hiperdinámico.

El hipertiroidismo causa incremento en la gluconeogénesis hepática, promueve la absorción de carbohidratos, e incrementa la degradación de la insulina. En los pacientes no diabéticos la glucosa aumenta con rapidez después de la ingestión de carbohidratos, algunas veces con producción de glucosuria, y en seguida disminuye rápidamente. Puede presentarse un incremento de adaptación en la secreción de insulina, el cual quizá explique las sensibilidades glucémica, glucogenolítica, glucolítica y cetógena normales a la adrenalina. Los pacientes diabéticos tienen mayores requerimientos de insulina durante el estado hipertiroideo.

Desde el punto de vista metabólico, el colesterol plasmático total por lo general disminuye, en correlación con el incremento en la cantidad de receptores hepáticos de la LDL. Aumenta la lipólisis, y los adipocitos tienen un incremento en la densidad de receptores  $\beta$  adrenérgicos y mayor capacidad de respuesta a las catecolaminas. Con el aumento de la tasa metabólica también se presenta una mayor necesidad de vitaminas; con fuentes inadecuadas de vitaminas pueden tener lugar los síndromes carenciales vitamínicos. En condiciones normales, la hormona tiroidea estimula la producción del factor I del crecimiento similar a la insulina (IGF-I) en los osteoblastos, lo que tiene una importancia evidente para los efectos anabólicos de la hormona tiroidea sobre el hueso. En los pacientes hipertiroideos, los valores de IGF-I en el suero y los de varias proteínas de unión (IGFBP-3 e IGFBP-4) aumentan mucho antes del tratamiento y se normalizan después del tratamiento antitiroideo. Además, por el aumento en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos, los pacientes con hipertiroidismo manifiesto a menudo presentan una pérdida ósea acelerada por el aumento en el recambio óseo y el balance negativo en el calcio y el fósforo, lo que disminuye la densidad mineral del hueso. Puede haber hipercalcemia, a veces también hipercalcemia. La normalización de la función tiroidea se asocia con atenuación significativa del recambio óseo, con lo que se incrementa la densidad mineral del hueso.

Hay un aumento en la frecuencia de los movimientos del intestino (hiperdefecación) como resultado del incremento de la motilidad GI. El tránsito acelerado en

El intestino delgado puede derivar de la mayor frecuencia en las contracciones intestinales y de las contracciones tipo onda migratorias gigantes. En la tirototoxicosis intensa pueden demostrarse pruebas anormales de la función hepática, lo cual refleja la desnutrición. La anorexia del hipertiroidismo sin tratamiento se asocia con una mayor edad, ansiedad y alteración en el funcionamiento hepático, pero no con hipercalcemia.

En las mujeres, el hipertiroidismo puede originar oligomenorrea y disminución de la fecundidad. En la fase follicular del ciclo menstrual se presentan un aumento basal en la LH plasmática, y un incremento en las respuestas de la LH y de la FSH a la GnRH (capítulo 22). Existe un incremento en la globulina fijadora de hormona sexual, lo cual da origen a mayores concentraciones del estradiol total. En los varones, el hipertiroidismo puede producir disminución en la fecundidad y disfunción eréctil como resultado de la modificación en el metabolismo de la hormona esteroide. Son significativamente mayores de lo normal las concentraciones séricas de la testosterona total, del estradiol total, de la globulina fijadora de hormona sexual y de la LH, así como la respuesta de la FSH y de la gonadotropina a la GnRH. Sin embargo, la proporción de la testosterona libre respecto al estradiol libre es menor de lo normal. Las cifras promedio de espermatozoides permanecen normales, pero el porcentaje de espermatozoides con movilidad anterógrada progresiva es menor del normal (capítulo 23). Estas anomalías hormonales y seminales revierten con el tratamiento exitoso del hipertiroidismo. La ginecomastia puede presentarse, a pesar de las concentraciones séricas de la testosterona mayores de lo normal, secundaria al incremento en la conversión periférica de andrógenos en estrógenos (capítulo 23).

Existen incrementos en las concentraciones plasmáticas del péptido natriurético auricular (ANP) y de los precursores de éste. La concentración plasmática del ANP se correlaciona con la concentración sérica de la tiroxina y con la frecuencia cardíaca, y regresa a la normalidad con la terapéutica antitiroidea exitosa.

La proptosis ocular de los pacientes hipertiroides puede deberse al incremento en el tono simpático. Además, la proptosis se desarrolla en 25 a 50% de los pacientes con enfermedad de Graves, como consecuencia de las infiltraciones con linfocitos, mucopolisacáridos y líquido del edema en los tejidos blandos orbitarios y en los músculos extraoculares (figura 20-7). Esto puede dar lugar a fibrosis de los músculos extraoculares, restricción de la movilidad ocular y diplopía. En la oftalmopatía de Graves intensa, la presión sobre el nervio óptico o la queratitis debida a la exposición corneal, pueden dar origen a la ceguera. En pacientes con enfermedad de Graves está claro que el anticuerpo estimulante de la tiroides se relaciona con la oftalmopatía de Graves. Además, los autoanticuerpos contra G2s, una proteína de 33 kDa que se encuentra tanto en la tiroides como en el tejido de los músculos extraoculares, tienen una relación clara con la oftalmopatía de Graves. Por ejemplo, se identifican anticuerpos que reaccionan con G2s en muchos más pacientes con oftalmopatía tiroidea activa que



Figura 20-7. Enfermedad de Graves. (Cortesía de PH Forsham.)

en aquellos con enfermedad de Graves sin oftalmopatía, los que padecen tiroiditis de Hashimoto o trastornos tiroideos no inmunitarios, así como en pacientes sin enfermedad tiroidea. La patogénesis de la oftalmopatía de Graves puede involucrar los linfocitos citotóxicos (células asesinas) y anticuerpos citotóxicos a un antígeno común entre los fibroblastos orbitarios, los músculos orbitarios y el tejido tiroideo (figura 20-6). Se propone que las citocinas liberadas a partir de los linfocitos sensibilizados producen la inflamación de los tejidos orbitarios, lo cual causa la proptosis, la diplopía y el edema. Por razones desconocidas, la oftalmopatía de Graves empeora en los fumadores y puede exacerbarse con el tratamiento a base de yodo radiactivo.

La piel está tibia, húmeda y con textura aterciopelada. Puede haber hiperpigmentación en las extremidades inferiores, más notoria en las espinillas, la parte posterior de los pies y los lechos ungueales. Este aumento en la pigmentación se debe a la melanosis basal y al depósito importante de hemosiderina alrededor de los capilares dérmicos y glándulas sudoríparas. La distribución, el depósito de hemosiderina y la escasa respuesta al tratamiento la distinguen de la hiperpigmentación propia de la enfermedad de Addison. Puede haber onicólisis (es decir, retracción de la uña a partir de la placa ungueal). En la enfermedad de Graves puede engrosarse la piel pretibial y semejar una cáscara de naranja (mixedema pretibial o dermatopatía tirotóxica). La dermatopatía por lo

general constituye una manifestación tardía de la enfermedad de Graves, y los pacientes afectados invariablemente presentan oftalmopatía. La variante más frecuente de la dermopatía consiste en el edema no depresible, pero también se presentan las variantes nodular, discoide e incluso polipoide. La patogénesis de la dermopatía tiroidea también puede involucrar la estimulación del fibroblasto por citocinas linfocitarias. La dermopatía tiroidea se acompaña con un título sérico muy elevado del TSH-R [stim] Ab.

El hipertiroidismo sin tratamiento puede descompensarse en un estado denominado tormenta tiroidea. Los pacientes afectados tienen taquicardia, fiebre, agitación, náuseas, vómito, diarrea, e inquietud, insomnio o psicosis. El padecimiento por lo general se precipita por una enfermedad intercurrente, o por una urgencia quirúrgica.



### AUTOEVALUACIÓN

12. Describir las consecuencias fisiopatológicas del hipertiroidismo e identificar los mecanismos de tales consecuencias en los sistemas siguientes:

- Corazón
- Hígado
- Pulmones
- Tracto gastrointestinal
- Riñón
- Ojos
- Piel
- Cerebro
- Hueso
- Sistema reproductor

## HIPOTIROIDISMO

### Etiología

En el cuadro 20-5 se listan las causas del hipotiroidismo. La causa más frecuente corresponde a la tiroiditis de Hashimoto, la cual probablemente es causada por una destrucción autoinmunitaria de la tiroides, aunque se desconocen la etiología y el mecanismo exactos de la autoinmunidad y de la destrucción subsiguiente. El hipotiroidismo también puede deberse a tiroiditis linfocitaria después de un periodo transitorio de hipertiroidismo. La eliminación de la tiroides, sea mediante resección quirúrgica o por radioterapia, por lo general causa hipotiroidismo.

El hipotiroidismo congénito, causa prevenible de retraso mental, ocurre en aproximadamente 1 de cada 4 000 nacimientos, y el compromiso es dos veces más frecuente en las niñas que en los niños. La mayor parte de los casos (85%) son de distribución esporádica, pero 15% es hereditario. La causa más frecuente del hipotiroidismo congénito esporádico es la disgenesia tiroidea, en la que es más frecuente que haya tejido tiroideo ectópico o disfuncional que hipoplasia o aplasia tiroidea. Aunque se desconoce gran parte de la patogénesis de la disgenesia tiroidea, hay descripciones de algunos casos como resultado de mutaciones en los factores de transcripción PAX-8 y TTF-2. Las causas más frecuentes de hipotiroidismo congénito hereditario son los errores congénitos en la síntesis de tiroxina ( $T_4$ ). Hace poco se describieron mutaciones en los genes que codifican para el transportador del yoduro de sodio, la peroxidasa tiroidea (TPO) y la globulina. Otros casos de hipotiroidismo congénito deben a mutaciones con pérdida de la función del receptor para TSH. Por último, hay una forma familiar trans-

Cuadro 20-5. Hipotiroidismo: causas y mecanismos patogénicos

Clasificación etiológica	Mecanismos patogénicos
<b>Congénito</b>	Aplasia o hipoplasia de la tiroides Defectos en la biosíntesis o en la acción hormonal
<b>Adquirido</b>	
Tiroiditis de Hashimoto	Destrucción autoinmunitaria
Deficiencia severa de yodo	Disminuciones en la síntesis o liberación hormonales
Tiroiditis linfocitaria	Disminuciones en la síntesis o liberación hormonales
Ablación de la tiroides	Disminuciones en la síntesis o liberación hormonales
Cirugía tiroidea	
Tratamiento del hipertiroidismo con radiación mediante $^{131}\text{I}$	Disminuciones en la síntesis o liberación hormonales
Radioterapia externa de los cánceres de cabeza y cuello	
<b>Fármacos</b>	
Yodo inorgánico	
Yodo orgánico (amiodarona)	
Tioamidas (propiltiouracilo, <sup>1</sup> metimazol)	
Perclorato de potasio	
Tiocianato	
Litio	
Hipopituitarismo	Secreción deficiente de la TSH
Enfermedad hipotalámica	Secreción deficiente de la TSH

<sup>1</sup> También impide la conversión periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ .

toria de hipotiroidismo congénito causado por el paso de un anticuerpo materno que bloquea el TSH-R [block Ab] y que pasa a través de la placenta.

El hipotiroidismo central es un trastorno raro, se caracteriza por secreción insuficiente de TSH en presencia de valores bajos de hormonas tiroideas. Se origina por trastornos hipofisarios o hipotalámicos que conducen a la secreción de TSH disminuida o anormal, como los tumores o enfermedades infiltrativas del área hipotálamo-hipófisis, por atrofia hipofisaria y por mutaciones que inactivan los genes que codifican para las diversas proteínas implicadas en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (figura 20-5). Por ejemplo, se han identificado mutaciones en los genes para el receptor de TRH, para los factores de transcripción Pit-1 y PROP1, así como para la subunidad  $\beta$  de TSH. El hipotiroidismo hipofisario ("secundario") se caracteriza por disminución en la cantidad de tirotrópos funcionales en la hipófisis, lo que explica la deficiencia cuantitativa en la secreción de TSH. El hipotiroidismo hipotalámico ("terciario") se caracteriza por valores normales, o a veces elevados, de TSH, pero con alteraciones cualitativas en esta hormona. Estas anomalías hacen que la TSH circulante carezca de actividad biológica y establezca una unión anormal con su receptor. Este defecto puede revertirse con la administración de TRH. Por tanto, la TRH puede regular la secreción de la TSH, pero también las características moleculares y de conformación específicas que capacitan a la TSH para actuar en el receptor de ésta.

Finalmente, un sinnúmero de fármacos, entre los cuales se incluyen los medicamentos tioamídicos anti-tiroideos propiltiouracilo y metimazol, pueden producir hipotiroidismo. Las tioamidas inhiben a la enzima peroxidasa tiroidea e impiden la síntesis de la hormona tiroidea. Además, el propiltiouracilo (pero no así el metimazol) impide la conversión periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ . La desyodación de los compuestos con yodo como la amiodarona, con liberación de grandes cantidades de yodo, también puede producir hipotiroidismo al impedir la organificación del yoduro, un efecto conocido como bloqueo de Wolff-Chaikoff. El litio se concentra en la tiroides e inhibe la liberación de la hormona a partir de la glándula. La mayoría de los pacientes tratados con litio compensan mediante el incremento en la secreción de la TSH, pero algunos se tornan hipotiroideos. El hipotiroidismo clínico asociado con el litio ocurre en cerca del 10% de los pacientes que reciben este fármaco. Ocurre más a menudo en mujeres de edad intermedia, sobre todo durante los dos primeros años de tratamiento con litio.

## Patogénesis

El hipotiroidismo se caracteriza por concentraciones séricas normalmente escasas de  $T_4$  y de  $T_3$ . Las concentraciones de tiroxina libre generalmente están disminuidas. En el hipotiroidismo se incrementa la concentración sérica de la TSH (excepto en los casos de enfermedades hipofisaria o hipotalámica). La determinación de la TSH constituye la prueba más sensible para el hipotiroidismo

temprano, y en el hipotiroidismo franco se presentan aumentos notables de la TSH sérica ( $> 20$  mU/L). Aumentos modestos en la TSH (5 a 20 mU/L) se pueden presentar en las personas eutiroideas con concentraciones séricas normales de la  $T_4$  y de la  $T_3$ , lo cual indica deterioro de la reserva tiroidea y un hipotiroidismo incipiente. En los pacientes con hipotiroidismo primario (insuficiencia de órgano terminal) se conserva el pico nocturno de la TSH. En los pacientes con hipotiroidismo central (hipofisario o hipotalámico) disminuye la concentración sérica de la TSH y está ausente el brote nocturno normal de ésta.

En el hipotiroidismo debido a insuficiencia de órgano terminal, la administración de TRH produce un incremento inmediato en la concentración de la TSH; la magnitud del incremento es proporcional a la concentración sérica basal de dicha TSH. La respuesta hipernormal se debe a la ausencia de inhibición por retroalimentación a cargo de la  $T_4$  y del  $T_3$ . Sin embargo, la prueba de la TRH por lo general no se practica en pacientes con hipotiroidismo primario, ya que el aumento en la concentración sérica basal de la TSH es suficiente para hacer el diagnóstico. La prueba es de utilidad para establecer el origen central (hipofisario o hipotalámico) en el paciente clínicamente hipotiroideo con una concentración sérica de la TSH inesperadamente disminuida. La enfermedad hipofisaria se sugiere por la insuficiencia en el aumento de la TSH después de la administración de TRH; la enfermedad hipotalámica se sugiere por un retardo en la respuesta (de 60 a 120 min en vez de los 15 a 30 normales) de TSH con un incremento normal.

## Tiroiditis de Hashimoto

### A. Patología

En las etapas iniciales de la tiroiditis de Hashimoto, la glándula está difusamente aumentada de volumen, firme, ahulada y nodular. Conforme la enfermedad evoluciona la tiroides se empequeñece. En las etapas tardías, la tiroides está atrófica y fibrosa, y pesa tan poco como 10 a 20 g. Desde el punto de vista microscópico, existen destrucción de los folículos tiroideos e infiltración linfocitaria con folículos linfoides. Las células epiteliales foliculares supervivientes son grandes y con abundante citoplasma de color rosa (células de Hürthle). Conforme la enfermedad evoluciona, aumenta la cantidad de fibrosis.

### B. Patogénesis

No está esclarecida la patogénesis de la tiroiditis de Hashimoto. De nuevo, es posible que un defecto en los linfocitos T supresores permita a los linfocitos T cooperadores interactuar con antígenos específicos en la membrana celular folicular de la tiroides. Una vez que estos linfocitos se sensibilizan a los antígenos tiroideos, se forman anticuerpos, los cuales reaccionan con estos antígenos. En seguida la liberación de citocina y la inflamación producen la destrucción glandular. Los autoanticuerpos tiroideos más importantes en la tiroiditis de Hashimoto

son el anticuerpo contra la tiroglobulina (Tg Ab), el anticuerpo contra la peroxidasa tiroidea (TPO Ab) (anteriormente denominado anticuerpo antimicrosómico), y el anticuerpo bloqueador del receptor de la TSH (TSH-R [block] Ab). Durante las fases tempranas se incrementa notablemente el Tg Ab, y el TPO Ab aumenta sólo ligeramente. Más tarde el Tg Ab puede desaparecer, pero el TPO Ab persiste durante muchos años. El TSH-R [block] Ab se presenta en los pacientes con tiroiditis atrófica y mixedema, y en las madres que dan nacimiento a lactantes sin tejido tiroideo detectable (cretinos atireóticos). Las concentraciones séricas de estos anticuerpos no se correlacionan con la intensidad del hipotiroidismo, pero su presencia es de ayuda para el diagnóstico. En general los títulos altos de anticuerpo son diagnósticos de la tiroiditis de Hashimoto; en la enfermedad de Graves, el bocio multinodular y la neoplasia tiroidea, se producen títulos moderados; y los títulos escasos se presentan en el anciano.

Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto poseen con una frecuencia mayor el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR5, y la enfermedad se asocia con un sinnúmero de otras enfermedades autoinmunitarias (cuadro 20-3). Se ha definido un síndrome de insuficiencia poliglandular en el cual acontecen dos o más trastornos endocrinos mediados por mecanismos autoinmunitarios (capítulo 17). Los pacientes afectados con frecuencia poseen autoanticuerpos circulantes específicos de órgano y específicos de célula que dan lugar a la hipofunción del órgano.



## AUTOEVALUACIÓN

13. ¿Cuáles son algunos de los fármacos que producen hipotiroidismo?
14. ¿Cuáles pruebas iniciales de la función tiroidea tienen mayor utilidad en el hipotiroidismo? ¿Cuáles resultados serían de esperar respecto a los normales?
15. ¿En qué consisten los datos fisiopatológicos cruciales en la tiroiditis de Hashimoto?

## Manifestaciones clínicas

En el cuadro 20-6 se resumen las consecuencias clínicas de la insuficiencia de hormona tiroidea.

La hipotermia es frecuente y los pacientes pueden quejarse de intolerancia al frío. La disminución en la tasa metabólica basal genera el aumento de peso, pese a la disminución en la ingestión de alimento.

Para el desarrollo normal del sistema nervioso se necesitan las hormonas tiroideas. En los lactantes hipotiroideos las sinapsis se desarrollan de manera anormal, la mielinización es defectuosa y acontece retraso mental. Los adultos hipotiroideos presentan mentación lenta, olvido fácil, disminución de la audición y ataxia. Algunos

**Cuadro 20-6. Datos clínicos en el hipotiroidismo del adulto (mixedema)**

### Síntomas

- Lentitud de pensamiento
- Letargo; adinamia
- Piel seca; engrosamiento del pelo; pérdida de pelo; fragilidad de las uñas
- Disminución en la ingestión de alimento; aumento de peso
- Estreñimiento
- Menorragia; disminución de la libido
- Intolerancia al frío

### Signos

- Cara redonda e hinchada; habla lenta; ronquera
- Hipocinesia; debilidad muscular generalizada; retardo en la relajación de los reflejos tendinosos profundos
- Piel fría, seca, gruesa y escamosa; pelo seco, áspero y quebradizo; uñas secas y con estrías longitudinales
- Edema periorbitario
- Pulso normal o atenuado; ruidos cardiacos indiferenciables; cardiomegalia, bradicardia
- Ascitis, derrame pericárdico; edema del tobillo
- Obnubilación mental, depresión

### Datos de laboratorio

- Incremento en la concentración sérica de la TSH
- Disminuciones en  $T_4$  libre sérica,  $T_4$  y  $T_3$  totales, captación con resina de la  $T_4$  o de la  $T_3$  índice de  $T_4$  libre
- Disminución en la captación de yodo radiactivo por la tiroides
- Disminución de la tasa metabólica basal
- Anemia macrocítica
- Aumento en la concentración sérica del colesterol
- Aumento en la concentración sérica de la creatina cinasa
- Disminución del tiempo circulatorio; complejo QRS con bajo voltaje en el ECG

pacientes presentan síntomas mentales severos, los cuales incluyen demencia reversible o psicosis abierta ("locura del mixedema"). Las proteínas del líquido cefalorraquídeo se incrementan de manera anormal. Sin embargo, se conservan normales el flujo sanguíneo encefálico total y el consumo de oxígeno. Los reflejos tendinosos profundos están lentos, con una fase indolente de relajación ("cogida"). Las parestesias son frecuentes, a menudo producidas como consecuencia de neuropatías por compresión debidas a la acumulación de mixedema (síndrome del túnel del carpo y síndrome del túnel del tarso).

El hipotiroidismo se acompaña con debilidad, calambres y rigidez musculares. La creatina cinasa (CK) sérica puede estar aumentada. Se comprende poco la fisiopatología de la enfermedad muscular en el hipotiroidismo. El estudio de las anomalías bioenergéticas en el músculo del hipotiroideo sugiere un deterioro mitocondrial dependiente de hormona y reversible. En el músculo del hipertiroideo no se presentan cambios en el metabolismo energético.

Los pacientes que quedan hipotiroideos de manera súbita por tiroidectomía total demuestran disminución

del gasto cardíaco, disminución del volumen por latido, disminución del volumen diastólico en reposo y aumento en la resistencia periférica. Sin embargo, la presión en cuña de los capilares pulmonares, la presión auricular derecha, la frecuencia cardíaca, la fracción de expulsión ventricular izquierda y la proporción presión-volumen sistólicos en el ventrículo izquierdo (una medida de la contractilidad), no son significativamente diferentes de las correspondientes al estado eutiroideo. Por tanto, es probable que las modificaciones en el rendimiento cardíaco durante el hipotiroidismo temprano se correlacionen principalmente con los cambios de la frecuencia cardíaca relacionados con las condiciones de carga y ejercicio, más que con los cambios en la contractilidad miocárdica.

En el hipotiroidismo crónico el ecocardiograma demuestra bradicardia y características sugerentes de miocardiopatía, entre las que se incluyen el engrosamiento del tabique intraventricular y de la pared ventricular, disminución del movimiento regional de la pared y disminución global de la función ventricular izquierda. Estos cambios pueden deberse a la deposición excesiva de mucopolisacáridos en el intersticio entre las fibras miocárdicas, lo cual da lugar a la degeneración de la fibra, disminución de la contractilidad, menor gasto cardíaco, aumento de tamaño cardíaco, e insuficiencia cardíaca congestiva. El derrame pericárdico (con gran contenido proteínico) puede dar lugar a los hallazgos de disminución en el voltaje electrocardiográfico y aplanamiento de las ondas T, pero el taponamiento cardíaco es raro.

Los pacientes hipotiroideos demuestran disminución en las respuestas ventilatorias a la hipercapnia y a la hipoxia. En el hipotiroidismo sin tratamiento se presenta mayor incidencia de apnea del sueño; tales pacientes algunas veces demuestran miopatía de los músculos de las vías respiratorias superiores. Con frecuencia también acontece la debilidad del diafragma y, cuando es intensa, puede producir hipoventilación alveolar crónica (retención de  $\text{CO}_2$ ). Pueden presentarse derrames pleurales (con gran contenido de proteínas).

En el hipotiroidismo se incrementan las concentraciones plasmáticas de colesterol y de triglicéridos, en correlación con la menor actividad de la lipasa de lipoproteína y la menor formación de receptores para LDL hepáticos. En los niños hipotiroideos se enlentece el crecimiento óseo y se retarda la maduración esquelética (cierre de las epifisis). También disminuye la secreción hipofisaria de hormona del crecimiento debido a que para la síntesis de ésta se necesita la hormona tiroidea. Los animales hipotiroideos demuestran disminución en la amplitud de la placa del crecimiento epifisario y en el cartilago articular, y menores volúmenes de los huesos trabeculares epifisario y metafisario. Estos cambios no se deben sólo a la falta de hormona del crecimiento hipofisaria, ya que la administración de hormona exógena no restaura a la normalidad la morfología del cartilago o el remodelamiento óseo, en tanto que la administración de  $\text{T}_4$  sí lo hace. El hipotiroidismo juvenil prolongado y sin diagnosticarse causa déficit permanente de estatura.

Como resultado de la disminución en la eritropoyesis puede presentarse una anemia normocrómica y normocítica. En su lugar puede acontecer una anemia macrocítica moderada como resultado de la menor absorción intestinal de cianocobalamina (vitamina  $\text{B}_{12}$ ), así como disminución del metabolismo en la médula ósea. La anemia megaloblástica franca sugiere la coexistencia de anemia perniciosa.

El estreñimiento es frecuente y refleja la menor motilidad gastrointestinal. La aclorhidria se presenta cuando el hipotiroidismo se acompaña con anemia perniciosa. Puede acumularse líquido ascítico con gran contenido proteínico.

En el hipotiroidismo la piel es seca y fría. Normalmente, la piel contiene diversas proteínas en complejo con polisacáridos, ácido condroitín sulfúrico y ácido hialurónico. En el hipotiroidismo estos complejos se acumulan, promueven las retenciones de agua y sodio y producen una hinchazón difusa no depresible de la piel (mixedema) característica. La cara del paciente está hinchada con rasgos toscos (figura 20-8). Una acumulación similar de mucopolisacáridos en la laringe puede dar lugar a ronquera. El pelo está quebradizo y carece de lustre, y con frecuencia existe pérdida del pelo corporal, en particular en la piel cabelluda y en las partes laterales de las cejas. Con la administración de hormona tiroidea se movilizan los complejos proteínicos, sobreviene la diuresis y el mixedema se resuelve.

En el hipotiroidismo se puede presentar la carotemia (manifestada como coloración amarillo-anaranjada de la piel) como consecuencia de la necesidad de hormo-



Figura 20-8. Mixedema. (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)



nas tiroideas para la conversión hepática del caroteno en vitamina A. En ausencia de hormona suficiente, el caroteno se acumula en el torrente sanguíneo y en la piel.

En las mujeres, el hipotiroidismo puede dar lugar a menorragia por ciclos anovulatorios. En lugar de éstos las menstruaciones pueden tornarse escasas o desaparecer, secundariamente a la disminución en la secreción de gonadotropinas. Ya que la hormona tiroidea normalmente tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de prolactina, las pacientes hipotiroideas pueden demostrar hiperprolactinemia, con galactorrea y amenorrea. En los varones el hipotiroidismo produce esterilidad y ginecomastia por la mayor liberación de prolactina. La hiperprolactinemia se presenta porque la TRH estimula la liberación de la prolactina.

Existen una disminución en el flujo sanguíneo renal y menor velocidad de filtración glomerular. La vasoconstricción puede deberse a las menores concentraciones plasmáticas de ANP. La disminución consecuente en la capacidad para excretar una carga de agua puede dar origen a hiponatremia. Sin embargo, por lo general se conserva en la normalidad la concentración sérica de la creatinina.

El hipotiroidismo severo de larga duración y sin tratamiento puede generar un estado denominado coma mixedematoso. Los pacientes afectados presentan cara y piel mixedematosas clásicas, bradicardia, hipotermia, hipoventilación alveolar y obnubilación intensa o coma. Este estado por lo general se precipita por un padecimiento intercurrente como una infección o un evento vascular cerebral, o por un medicamento como un sedante hipnótico. La tasa de mortalidad se aproxima a 100%, a menos que el coma del mixedema se reconozca y trate de inmediato.



## AUTOEVALUACIÓN

16. Describir y explicar las consecuencias fisiopatológicas del hipotiroidismo (los más conocidos) sobre los siguientes:

Sistema nervioso  
Músculo  
Sistema cardiovascular  
Pulmones  
Hígado  
Sangre  
Tracto gastrointestinal  
Piel  
Sistema reproductor  
Riñón

## BOCIO

### Etiología

El aumento de volumen difuso de la tiroides con mayor frecuencia se genera por la estimulación prolongada por

la TSH (o un agente similar a la TSH). Tal estimulación puede provenir de una de las causas del hipotiroidismo (p. ej., la TSH en la tiroiditis de Hashimoto) o del hipertiroidismo (p. ej., el TSH-R [stim] Ab en la enfermedad de Graves, la hCG en los tumores de célula germinal, o la TSH en el adenoma hipofisario). En lugar de lo anterior, el bocio puede acontecer en un paciente clínicamente eutiroides. El cuadro 20-7 lista las causas y los mecanismos de la patogénesis.

La insuficiencia de yodo es la causa más frecuente del bocio en los países en vías de desarrollo. Una dieta con menos de 10 µg/día de yodo detiene la síntesis de hormona tiroidea y resulta en un incremento en la concentración de la TSH y en hipertrofia de la tiroides. La yodación de la sal ha eliminado este problema en gran parte del mundo desarrollado.

El bocio también se puede desarrollar por la ingestión de bociógenos (factores que impiden la síntesis de la hormona tiroidea) en la dieta o en los medicamentos. Los bociógenos dietéticos se encuentran en los vegetales de la familia *Brassicaceae* (p. ej., nabo sueco o rutabaga, col o repollo, nabo, yuca). En el abastecimiento de agua de algunas localidades se ha encontrado un hidrocarburo bociógeno. Los medicamentos que actúan como bociógenos incluyen las tioamidas y los tiocianatos (p. ej., propiltiouracilo, metimazol, nitroprusiato), las sulfonilureas y el litio. El litio inhibe la liberación de la hormona tiroidea y, quizá, también la organificación del yoduro. La mayoría de los pacientes son clínicamente eutiroides como consecuencia del incremento en la producción de la TSH.

Se puede presentar un bocio congénito acompañado de hipotiroidismo (cretinismo esporádico), el cual resulta de un déficit en cualquiera de las etapas en la síntesis de la hormona tiroidea (cuadro 20-5). Todos estos defectos se presentan rara vez.

El bocio con hipertiroidismo por lo general se debe a la enfermedad de Graves. En esta enfermedad la tiroides aumenta de tamaño como consecuencia de la estimulación por el TSH-R [stim] Ab y otros anticuerpos, en lugar de la estimulación por la TSH.

### Patogénesis y patología

En el bocio debido al deterioro en la síntesis de la hormona tiroidea se presenta una disminución progresiva en la  $T_4$  sérica y un aumento progresivo en la TSH sérica. Conforme aumenta la TSH se acelera el recambio de yodo en la tiroides y se incrementa la proporción de la secreción de la  $T_3$  respecto a la secreción de la  $T_4$ . En consecuencia, la  $T_3$  sérica puede ser normal o con aumento, y el paciente puede permanecer clínicamente eutiroides. Si existe un deterioro más acentuado en la síntesis hormonal, la formación del bocio se acompaña con disminuciones en la  $T_4$  y en la  $T_3$  y aumento en la TSH; y el paciente se torna clínicamente hipotiroideo.

En las etapas tempranas del bocio hay un aumento de tamaño difuso de la glándula con hiperplasia celular debida a la estimulación a cargo de la TSH. Más tarde los folículos aumentan de tamaño con aplanamiento de las

Cuadro 20-7. Bocio: causas y mecanismos patogénicos

Causas	Mecanismo patógeno
<b>I. Bocio asociado con hipotiroidismo o eutiroidismo</b>	
Deficiencia de yodo	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Exceso de yodo	Impide la secreción de la hormona
Bociógeno en la dieta o en el agua potable	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Medicación bociógena	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Tioamidas: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Tiocianato: nitroprusiato	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Derivados de la anilina: sulfonilureas, sulfonamidas, ácido aminosalicílico, fenibutazona, aminoglutetimida	Interfiere con la biosíntesis hormonal
Litio	Impide la secreción hormonal
Trastornos congénitos	Varios defectos en la biosíntesis hormonal
Transporte defectuoso del yoduro	
Organificación defectuosa del yoduro debida a la ausencia o la disminución de la peroxidasa o a producción de una peroxidasa anormal	
Síntesis de una tiroglobulina anormal	
Interrelaciones anormales de la yodotirosina	
Deterioro en la proteólisis de la tiroglobulina	
Desyodación defectuosa de la yodotirosina	
Resistencias hipofisaria y periférica a la hormona tiroidea	¿Defectos del receptor?
<b>II. Bocio asociado con hipertiroidismo</b>	
Enfermedad de Graves	Estimulación de la tiroides por el TSH-R [stim] Ab
Bocio tóxico multinodular	Hiperfusión autónoma
Tumor de célula germinal	Estimulación de la tiroides por la hCG
Adenoma hipofisario	Sobreprducción de TSH
Tiroiditis	Aumento de tamaño debido a "lesión", infiltración y edema

células epiteliales foliculares y acumulación de tiroglobulina. Esta acumulación acontece sobre todo en el bocio por insuficiencia de yodo, quizá porque la tiroglobulina mal yodada se digiera con menos facilidad por las proteasas. Conforme continúa la estimulación a cargo de la TSH, es posible que en algunas partes se desarrollen múltiples nódulos y en otras atrofia y fibrosis, para producir un bocio multinodular (figura 20-9).

En los pacientes con insuficiencia intensa de yodo, o defectos metabólicos hereditarios, se desarrolla un bocio no tóxico debido a que el deterioro en la secreción hormonal da lugar a un incremento en la secreción de la TSH. El aumento en la concentración sérica de la TSH causa hiperplasia difusa de la tiroides. Si se prolonga la estimulación a cargo de la TSH, la hiperplasia difusa va seguida de hiperplasia focal con necrosis, hemorragia y formación de nódulos. Con frecuencia estos nódulos varían desde los nódulos "calientes" capaces de atrapar yodo y sintetizar tiroglobulina, hasta los "fríos" incapaces de hacerlo. En los bocios tempranos la hiperplasia depende de la TSH, pero en las etapas tardías los nódulos se tornan nódulos autónomos independientes de la TSH. Así, a lo largo de un periodo puede haber una transición de una hiperplasia difusa no tóxica y dependiente de la TSH, a un bocio multinodular tóxico, o no tóxico, independiente de la TSH.

Se desconoce el mecanismo exacto subyacente en esta transición hacia un crecimiento y una función autó-

nomos. Sin embargo, en los nódulos de muchos pacientes con bocio multinodular se han encontrado mutaciones en el oncogén *gsp*. Tales mutaciones presuntamente

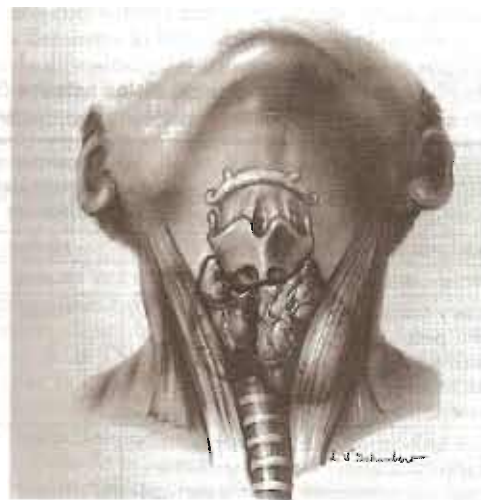


Figura 20-9. Bocio multinodular. (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tienen lugar durante la división celular inducida por la TSH. El oncogén *gsp* activa la proteína ( $G_s$ ) reguladora fijadora de GTP en la membrana celular folicular. Se propone que la activación crónica de esta proteína y de su efector, la adenililo ciclasa, causan proliferación, hiperfunción en la célula tiroidea e independencia de la TSH.

### Manifestaciones clínicas

Con decenios de estimulación a cargo de la TSH puede presentarse una hipertrofia y aumento de volumen enormes de la tiroides. La glándula puede pesar 1 a 5 kg y producir dificultad respiratoria secundaria a la obstrucción de la tráquea, o disfagia secundaria a la obstrucción del esófago. Los crecimientos más modestos dan problemas estéticos.

Algunos pacientes con bocio multinodular también desarrollan hipertiroidismo en etapas tardías de la vida (enfermedad de Plummer), en particular después de la administración de yodo o de fármacos con yodo.

### NÓDULOS Y NEOPLASIAS TIROIDEAS

Los tumores de la tiroides por lo general se presentan como una masa solitaria en el cuello. La neoplasia más frecuente, que explica 30% de los nódulos tiroideos solitarios, corresponde al adenoma folicular. Éste consiste en un nódulo solitario, duro, de color gris o rojo, de hasta 5 cm de diámetro, y completamente rodeado por una cápsula fibrosa. El adenoma comprime el tejido tiroideo normal circundante. Desde el punto de vista microscópico el adenoma tiene folículos con apariencia normal de tamaño variable, algunas veces acompañados con hemorragia, fibrosis, calcificación y degeneración quística. En ocasiones sólo se presentan cordones de células folicula-

res, sin folículos verdaderos. El cambio maligno probablemente acontece en menos de 10% de los adenomas foliculares.

Los cánceres de la tiroides son raros. La mayor parte derivan del epitelio folicular y, según la apariencia microscópica, se clasifican como carcinomas papilar o folicular. El factor principal de riesgo predisponente al carcinoma epitelial de la tiroides corresponde a la exposición a la radiación, pero recientemente también se han reconocido factores genéticos. La mayor parte de los cánceres papilares y foliculares tienen un curso clínico prolongado (15 a 20 años). El carcinoma papilar típico da metástasis a los ganglios linfáticos regionales en el cuello, en tanto que el cáncer folicular tiende a diseminarse en la vía del torrente sanguíneo a sitios distantes como el hueso o el pulmón. El carcinoma medular es una neoplasia rara de la célula C (célula parafolicular) de la tiroides que produce calcitonina (capítulo 17). Aproximadamente 30% de los carcinomas medulares de la tiroides constituyen una manifestación de la neoplasia endocrina múltiple tipo II (NEM II), la cual tiene una herencia autosómica dominante.

### PRUEBAS ANORMALES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN PERSONAS CLÍNICAMENTE EUTIROIDEAS

#### Aumentos y disminuciones en las proteínas fijadoras de hormona

Los aumentos o disminuciones sostenidos en las concentraciones plasmáticas de la TBG y de otras proteínas fijadoras de hormona tiroidea se producen en diversos estados fisiológicos normales y desordenados, así como por medicamentos. Tales estados se resumen en el cuadro 20-8. Por ejemplo, las concentraciones de la TBG

Cuadro 20-8. Efectos de los estados fisiológicos normal y alterado y de medicamentos sobre las proteínas fijadoras de la tiroides en el plasma y las concentraciones de hormona tiroidea<sup>1</sup>

Padecimiento	Concentración de proteínas fijadoras	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , RT <sub>3</sub> , totales en plasma	T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> , RT <sub>3</sub> libre en plasma	TSH plasmática	Estado clínico
Hipertiroidismo primario	Normal	Alta	Alta	Baja	Hipertiroides
Hipotiroidismo secundario	Normal	Baja	Baja	Alta	Hipotiroides
Fármacos y drogas (estrógenos, metadona, heroína, perfenacina, clofibrato), embarazo, hepatitis aguda y crónica, Porfiria intermitente aguda, tumores productores de estrógeno, idiopáticos, hereditario	Alta	Alta	Normal	Normal	Eutiroideo
Fármacos (glucocorticoides, andrógenos, danazol, asparaginasa), acromegalia, síndrome nefrótico, hipoproteinemia, enfermedad hepática crónica (cirrosis), tumores productores de testosterona, hereditario	Baja	Baja	Normal	Normal	Eutiroideo

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Ed El Manual Moderno, México.

umentan durante el embarazo y con la administración de estrógeno y anticonceptivos orales. Las concentraciones de la TGB disminuyen en el síndrome nefrótico y con la terapéutica de glucocorticoides o andrógenos.

Con los incrementos sostenidos en las concentraciones de la TGB y de otras proteínas fijadoras, disminuyen temporalmente las concentraciones de las hormonas tiroideas libres. Esta disminución estimula la secreción de la TSH, y esto a continuación resulta en un incremento en la producción de hormona libre. Finalmente se alcanza un nuevo equilibrio en el cual aumentan las concentraciones plasmáticas de la  $T_4$  y de la  $T_3$  totales, pero están normales las concentraciones de las hormonas libres, la tasa de degradación hormonal y la tasa de secreción de la TSH. Por tanto, las personas que manifiestan incrementos sostenidos en la TGB y en otras proteínas fijadoras permanecen eutiroideas. Con las disminuciones sostenidas en las concentraciones de la TGB y de otras proteínas fijadoras se presentan los cambios equivalentes en dirección opuesta y, de nuevo, las personas permanecen eutiroideas.

### Proteínas anormales fijadoras de hormona

Los cambios en las concentraciones séricas de las proteínas fijadoras de hormona transtiretina o albúmina, por sí solos, generalmente no producen cambios significativos en las concentraciones de las hormonas tiroideas. Sin embargo, se han descrito varios síndromes raros de hipertiroidismo eutiroideo familiar. En el primero, un síndrome familiar denominado hipertiroxinemia disalbuminémica eutiroidea, se presenta un enlace anormal de la  $T_4$  (pero no así de la  $T_3$ ) a la albúmina. En el segundo, se presenta un aumento en la concentración sérica de la transtiretina. En el tercero, se presentan modificaciones en la transtiretina, una proteína tetramérica que transporta 15 a 20% de la  $T_4$  circulante. Las modificaciones en la estructura de la transtiretina producidas por diferentes mutaciones puntuales pueden incrementar notablemente la afinidad de ésta por la  $T_4$ . En algunas familias estas mutaciones en la transtiretina se transmiten con herencia autosómica dominante. En los tres síndromes aumenta la  $T_4$  total, pero la  $T_4$  libre está normal y los pacientes, eutiroideos. También se ha descrito un cuarto síndrome en el cual existen resistencias hipofisaria y periférica a la hormona tiroidea. Como se menciona antes, este padecimiento puede deberse a mutaciones puntuales en el gen del receptor humano para hormona tiroidea (TR- $\beta$ 1), lo cual resulta en receptores nucleares anormales para la  $T_3$ .

### Efectos de padecimientos no tiroideos y de fármacos

Varios padecimientos no tiroideos y varios fármacos inhiben la 5'-desyodinasas que convierte la  $T_4$  en  $T_3$ , lo cual resulta en la disminución plasmática de la  $T_3$ . Los padecimientos depresores de la 5'-desyodinasas incluyen las quemaduras o traumatismos graves, la cirugía, el cáncer

avanzado, la cirrosis, la insuficiencia renal, el infarto del miocardio, la fiebre prolongada y la privación calórica (ayuno, anorexia nerviosa, malnutrición). Se considera que la disminución sérica en la  $T_3$  en enfermedades no tiroideas es cambio fisiológico de adaptación, el cual capacita al paciente enfermo para conservar energía y proteínas. Los fármacos depresores de la 5'-desyodinasas incluyen los glucocorticoides, el propranolol, la amiodarona, el propiltiouracilo y los medios para colecistografía (p. ej., ipodato, ácido iopanoico).

Toda vez que la  $T_3$  constituye la principal hormona tiroidea activa a nivel tisular, es sorprendente que los pacientes con padecimientos no tiroideos de leves a moderados demuestran concentraciones normales de la TSH, a pesar de concentraciones menores de la  $T_3$ , y no aparezcan hipotiroideos. Sin embargo, tales pacientes retienen la capacidad para responder a una disminución adicional (o a un incremento) en la  $T_3$  sérica con incrementos (o disminuciones) en la secreción de la TSH hipofisaria. Los pacientes con padecimientos graves (p. ej., los pacientes bajo trasplante de médula ósea por leucemia) pueden manifestar deterioro en la secreción de la TSH.

La mayoría de los pacientes con padecimientos no tiroideos tienen concentraciones menores de la  $T_3$  sérica relacionados con la menor conversión periférica de la  $T_4$  en  $T_3$ . Sin embargo, en algunos pacientes la causa primaria de la menor  $T_3$  sérica consiste en la menor secreción de la  $T_4$  por la tiroides. En otros, los enlaces de la  $T_4$  y de la  $T_3$  por las proteínas fijadoras correspondientes se deterioran como consecuencia de las disminuciones en las concentraciones de estas proteínas fijadoras de hormona tiroidea (cuadro 20-8) y la presencia de inhibidores circulantes de la unión.

El estado de escasez de la  $T_3$  por lo general desaparece con la recuperación del padecimiento o la interrupción del fármaco. Entre los pacientes críticamente enfermos con valores bajos de  $T_3$ , los estudios clínicos no han demostrado beneficio del reemplazo de  $T_3$ . Debido a la dificultad para interpretar las concentraciones menores de la  $T_3$  durante el padecimiento agudo, el criterio diagnóstico debe basarse principalmente en las concentraciones séricas de la TSH.

### Enfermedad tiroidea subclínica

Con el desarrollo de pruebas más sensibles de la función tiroidea, cada vez más se reconoce que algunas personas clínicamente eutiroideas presentan enfermedad tiroidea subclínica, definida como concentraciones mayores o menores de la TSH con concentraciones normales de la  $T_4$  y de la  $T_3$  circulantes. Muchas personas con enfermedad tiroidea subclínica demuestran pruebas anormales de estimulación de la TRH, pero se desconoce la importancia clínica de estas anomalías bioquímicas.

El hipotiroidismo subclínico se define como un aumento en la TSH ( $> 5$  mU/L) con concentraciones normales de hormona tiroidea circulante. En presencia de autoanticuerpos tiroideos circulantes, aproximadamente 5% de las personas con hipotiroidismo subclínico pro-

gresará cada año a hipotiroidismo franco. El hipotiroidismo subclínico puede acompañarse con anomalías neuropsiquiátricas sutiles, y algunas personas informan una sensación de mejoría en el bienestar cuando se les administra suficiente tiroxina para normalizar la TSH sérica. Algunos estudios, pero no todos, sugieren que el hipotiroidismo subclínico puede predisponer a la aterosclerosis e infarto del miocardio, sobre todo en pacientes ancianos.

El hipertiroidismo subclínico se define como una disminución en la TSH ( $< 0.1$  mU/L) con concentraciones normales de hormona tiroidea circulante. Se considera que los nódulos tiroideos autónomos explican muchos casos. Algunos estudios han demostrado anomalías sutiles en la contractilidad cardíaca en las personas con hipertiroidismo subclínico, y un estudio prospectivo encontró que las personas mayores de 65 años de edad con TSH  $< 0.1$  mU/L presentaban un riesgo tres veces mayor para desarrollar fibrilación auricular que aquellos con concentraciones normales de la TSH. El hipertiroidismo subclínico también puede asociarse con pérdida ósea y fracturas en las mujeres posmenopáusicas. En un estudio prospectivo con mujeres mayores de 65 años de edad, se observó que el riesgo de fracturas en la cadera o columna vertebral era 2 o 3 veces más alto entre las mujeres con niveles de TSH menores de 0.1 mU/L (en su mayoría por exceso en la reposición de hormona tiroidea), en comparación con aquellas que tenían niveles normales de TSH. La historia clínica del hipertiroidismo subclínico no se conoce bien, pero en un estudio de mujeres posmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico endógeno más de 50% tenía concentraciones normales de TSH después de un año de vigilancia.



### AUTOEVALUACIÓN

17. ¿En qué consiste el bocio?
18. ¿Cuáles son las causas y los mecanismos de la formación del bocio?
19. ¿En qué consisten los fundamentos de la transición de la hiperplasia difusa no tóxica dependiente de la TSH en un bocio multinodular tóxico, o no tóxico, independiente de la TSH?
20. ¿Qué tan grande puede estar la tiroides después de decenios de estimulación?
21. ¿Cuáles son los diferentes tipos de cáncer de la tiroides y sus respectivas características?
22. ¿En qué consisten algunos de los estados fisiológicos y fisiopatológicos en los cuales se modifica el metabolismo tiroideo? ¿De qué manera sucede esto y cuáles son los efectos?
23. ¿En qué consiste el estado tiroideo general de un paciente con una disminución sostenida en la globulina fijadora de globulina?
24. ¿Cuáles son algunos de los factores que deprimen la actividad de la 5'-desyodinasas?

25. ¿En qué consiste el efecto de un padecimiento no tiroideo típico sobre las concentraciones de hormona tiroidea?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

#### CASO 73

Un afroamericano de 25 años de edad se presenta por pérdida rápida de peso a pesar de un apetito voraz. La exploración física revela taquicardia (frecuencia del pulso 110 lpm en reposo), piel delgada y húmeda, crecimiento simétrico en la tiroides, ligera debilidad bilateral de los músculos cuádriceps y temblor fino. Estos datos son muy sugestivos de hipertiroidismo.

#### Preguntas

- A. ¿Qué otros datos de los antecedentes deben investigarse?
- B. ¿Qué otros hallazgos físicos deben buscarse?
- C. Se solicitan pruebas de TSH y tiroxina libre en suero. ¿Qué resultados deben esperarse?
- D. ¿Cuáles son las causas posibles del padecimiento de este paciente?
- E. ¿Cuál es la causa más frecuente del trastorno de este paciente y cuál es la patogénesis de la enfermedad?
- F. ¿Cuál es la patogénesis de la taquicardia, pérdida de peso, cambios cutáneos, bocio y debilidad muscular en esta persona?

#### CASO 74

Una mujer de 45 años de edad se presenta por fatiga, aumento de 13.5 kg de peso a pesar de hacer dieta, estreñimiento y amenorrea. En la exploración física no puede palparse la tiroides; la piel está fría, seca y áspera; los ruidos cardíacos son lentos y la frecuencia de pulso es de 50 lpm. Los exámenes pélvico y rectal son normales. Los hallazgos físicos sugieren hipotiroidismo.

#### Preguntas

- A. ¿Qué otros datos de los antecedentes deben averiguarse? ¿Qué otros signos deben buscarse en la exploración física?

- B. ¿Cuál es la patogénesis de los síntomas de esta paciente?
- C. ¿Qué pruebas de laboratorio deben solicitarse y cuáles son los resultados que se esperan?
- D. ¿Cuáles son las posibles causas de la enfermedad de esta paciente? ¿Cuál es la más probable?
- E. ¿Qué otros trastornos pueden asociarse con este padecimiento?

### CASO 75

Una mujer de 40 años de edad que emigró hace poco de Afganistán llega al consultorio para iniciar su atención médica. Sólo se queja de ligera fatiga y depresión. La exploración física revela tiroides prominente, con crecimiento simétrico, casi al doble de lo normal. El resto de la exploración es normal.

### Preguntas

- A. ¿Qué otros datos de los antecedentes deben investigarse?
- B. ¿Cuál es la causa más probable del crecimiento tiroideo en esta paciente? ¿Cuál es el mecanismo patogénico del bocio en esta enfermedad?
- C. ¿Qué pruebas de laboratorio deben solicitarse y por qué?

### CASO 76

Un varón de 47 años de edad se presenta por nerviosismo, dificultad para concentrarse, inquietud e insomnio. Ha perdido 11 kg de peso en las últimas seis semanas y se queja de intolerancia al calor. La exploración física

revela un nódulo de 1 cm en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es la explicación más probable para el trastorno del paciente?
- B. ¿Qué pruebas de laboratorio deben solicitarse para confirmar el diagnóstico? ¿Cuáles serían los resultados esperados?
- C. ¿Qué evaluación adicional podría hacerse al nódulo?
- D. Si se practica una biopsia, ¿qué puede esperarse en el informe del patólogo?

### CASO 77

Una mujer de 28 años de edad regresa para seguimiento después que unas pruebas de laboratorio de rutina mostraron un incremento importante en el nivel de  $T_4$  total. La paciente permanece asintomática y la exploración física es normal.

### Preguntas

- A. ¿Cuáles trastornos y medicamentos podrían ser la causa de estos datos?
- B. ¿Qué otras pruebas de laboratorio deben solicitarse?
- C. Si la paciente está embarazada, ¿cómo puede explicarse el incremento en el nivel plasmático de  $T_4$  total?
- D. Si varios miembros asintomáticos de la familia tuvieron resultados de laboratorio similares, ¿cuál es la explicación más probable del trastorno de la paciente?

## REFERENCIAS

### Generales

- Ai J *et al.*: Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:641.
- Baloch Z *et al.*: Guidelines Committee. National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3.
- Braverman LE, Utiger RD (editors): *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
- Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357:619.
- Fazio S *et al.*: Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:31.
- Greenspan FS: The thyroid gland. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2003.
- Klein I, Ojamaa K: Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501.
- Larsen PT *et al.*: Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: *Williams Textbook of Endocrinology*, 20th ed. Wilson JD *et al* (editors). Saunders, 2002.
- Murphy E, Williams GR: The thyroid and the skeleton. *Clin Endocrinol* 2004;61:285.

Tomer Y, Davies TF: Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: From gene mapping to gene function. *Endocr Rev* 2003;24:694.

### Hipertiroidismo

Bauer DC *et al.*: Study of Osteoporotic Fractures Research Group: Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134:561.

Biondi B *et al.*: Effect of thyroid hormone on cardiac function: The relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:968.

Busuttill BE, Frauman AG: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease: the thyrotropin receptor is expressed in extraocular, but not cardiac, muscle tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2315.

Noh JY *et al.*: Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid* 2000;10:809.

Wall J: Extrathyroidal manifestations of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3427.

Wiersinga WM, Prummel MF: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy-current understanding. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:501.

### Hipotiroidismo

Bayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99.

Collu R: Genetic aspects of central hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2000;23:125.

LaFranchi S: Congenital hypothyroidism: etiologies, diagnosis, and management. *Thyroid* 1999;9:735.

Persani L *et al.*: Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3631.

### Bocio

Hegedüs L *et al.*: Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endo Review* 2003;24:102.

Samuels MH: Evaluation and treatment of sporadic nontoxic goiter—some answer and more questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:994.

### Nódulo y neoplasias tiroideas

Gimm O: Thyroid cancer. *Cancer Lett* 2001;163:143.

McCaffrey TV: Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2000;7:223.

Moretti F *et al.*: Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:517.

Roman SA: Endocrine tumors: Evaluation of the thyroid nodule. *Curr Opin Oncol* 2003;15:66.

Shaha AR: Controversies in the management of thyroid nodule. *Laryngoscope* 2000;110(2 Part 1):183.

### Pruebas anormales de función tiroidea en personas clínicamente eutiroideas

Bodenner DL, Lash RW: Thyroid disease mediated by molecular defects in cell surface and nuclear receptors. *Am J Med* 1998;105:524.

Chopra IJ: Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3'-triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998;8:249.

Chu JW, Crapo LM: Should mild subclinical hypothyroidism be treated? *Am J Med* 2002;112:422.

Col NF *et al.*: Subclinical thyroid disease: Clinical applications. *JAMA* 2004;291:239.

Cooper DS: Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:260.

Cooper DS: Subclinical thyroid disease: Consensus or conundrum? *Clin Endo* 2004;60:410.

Diez JJ, Iglesias P: Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890.

Imaizumi M *et al.*: Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3365.

Kopp P *et al.*: Syndrome of resistance to thyroid hormone: insights into thyroid hormone action. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;211:49.

McDermott MT, Ridgway EC: Subclinical hypothyroidism: a mild thyroid failure and should he treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585.

Refetoff S: Resistance to thyrotropin. *J Endocrinol Invest* 2003;26:770.

Surks MI *et al.*: Subclinical thyroid disease: Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228.

## Trastornos de la corteza suprarrenal

Stephen J. McPhee, MD

La glándula suprarrenal funciona en realidad como dos órganos endocrinos, uno dentro del otro. La corteza suprarrenal externa secreta hormonas esteroideas diferentes, entre las que se incluyen los glucocorticoides como el cortisol, los mineralocorticoides como la aldosterona, y las hormonas sexuales, principalmente andrógenos. Los glucocorticoides ayudan a regular los metabolismos de carbohidratos, proteína y grasa. Los mineralocorticoides ayudan a regular el equilibrio del  $\text{Na}^+$  y del  $\text{K}^+$ , y el volumen del líquido extracelular. Los glucocorticoides y los mineralocorticoides son fundamentales para sobrevivir, mientras que los andrógenos suprarrenales tienen sólo una participación menor en la función reproductora. La médula suprarrenal interna, discutida en el capítulo 12 secreta catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) y un potente péptido vasodilatador, la adrenomedulina. Las catecolaminas ayudan a preparar al individuo para manejar situaciones de urgencia. La adrenomedulina ayuda con el mantenimiento de la homeostasia cardiovascular y renal a través de la vasodilatación, diuresis y natriuresis.

Los principales trastornos de la corteza suprarrenal (cuadro 21-1) se caracterizan por la secreción excesiva o insuficiente de cada tipo de hormona corticosuprarrenal: hipercortisolismo (síndrome de Cushing), insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), hiperaldosteronismo, hipoaldosteronismo y exceso de andrógenos (síndrome suprarrenal genital).

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DE LA CORTEZA SUPRARRENAL

#### ANATOMÍA

Las suprarrenales constituyen órganos pareados localizados en el espacio retroperitoneal cerca de los polos supe-

riores de los riñones (figura 21-1). Consisten en estructuras aplanadas en forma de media luna, las cuales en conjunto normalmente pesan entre 8 y 10 g. Están cubiertas por cápsulas fibrosas fuertes y rodeadas por grasa. El flujo sanguíneo en las suprarrenales es copioso.

Macroscópicamente, cada suprarrenal consta de dos capas concéntricas: la capa amarilla periférica corresponde a la corteza suprarrenal, y la capa central de color rojo café constituye la médula suprarrenal. El tejido corticosuprarrenal con frecuencia se encuentra, además, en otros sitios, por lo general cerca del riñón o a lo largo de la vía seguida por las gónadas durante el descenso embrionario (figura 21-1).

#### HISTOLOGÍA

La corteza suprarrenal puede subdividirse en tres capas concéntricas: la zona glomerulosa, la zona fasciculada y la zona reticular (figura 21-2). La zona glomerulosa constituye la capa más externa situada inmediatamente por debajo de la cápsula. Las células de la zona glomerulosa son de apariencia columnar o piramidal, y están arregladas en racimos apretados, redondos o arqueados, rodeados por capilares. Estas células secretan mineralocorticoides, sobre todo aldosterona. La zona fasciculada constituye la capa media de la corteza. Las células de la zona fasciculada tienen forma poliédrica y están arregladas en cordones o columnas rectas, con el grosor de 1 o 2 células, las cuales corren en ángulo recto respecto a la cápsula con los capilares entre dichos cordones. La zona reticular, la capa más interna de la corteza, se localiza entre la zona fasciculada y la médula suprarrenal; aporta 7% de la masa suprarrenal. Las células de la zona reticular tienen un tamaño menor que los otros dos tipos celulares y están arregladas en cordones irregulares, o entrelazadas en una red. Las células de la zona fasciculada y de la zona reticular secretan glucocorticoides, sobre todo cortisol y corticosterona, y hormonas sexuales, sobre todo andrógenos como la dehidroepiandrosterona. La ultraestructura de los tres tipos de células corticosupra-



**Cuadro 21-1. Principales enfermedades de las glándulas suprarrenales**

**Hiperfunción de la corteza**

**Hiperplasia bilateral**

- Exceso de ACTH (afecta sobre todo las zonas fasciculada y reticular)
- Insuficiencia enzimática

**Adenoma**

- Hiperaldosteronismo primario (síndrome de Conn) (zona glomerulosa)
- Hipercortisolismo (síndrome de Cushing) (zona fasciculada)
- Virilización (zona reticular)

**Carcinoma**

- Síndrome de Cushing
- Virilización
- Feminización (rara)

**Hipofunción de la corteza**

**Destrucción suprarrenal bilateral (enfermedad de Addison)**

- Autoinmunitaria
- Infección
  - Tuberculosis
  - Histoplasmosis
  - Relacionada con SIDA (CMV, complejo *Mycobacterium avium* diseminado)
- Isquemia, estado de choque
  - Bacteriemia (meningococo, pseudomonas)
- Hemorragia, anticoagulación
- Tumor metastático (carcinoma pulmonar, otros carcinomas, sarcoma de Kaposi)

**Hiperfunción de la médula**

- Fecromocitoma
- Hiperplasia (rara)
- Otras ganglioneuroma, neuroblastoma

**Hipofunción de la médula**

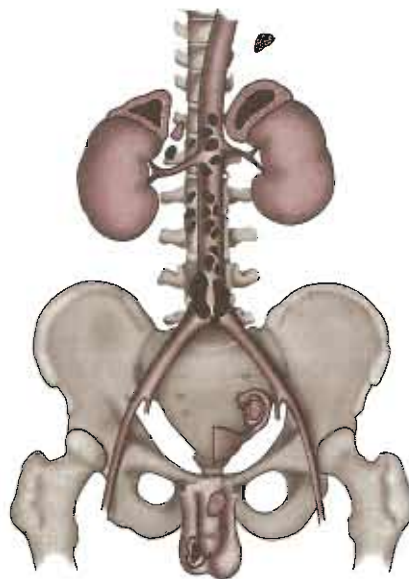


Figura 21-1. Glándulas suprarrenales humanas. Obsérvese la localización de la suprarrenal en el polo superior de cada riñón. El tejido corticosuprarrenal aparece punteado; el tejido de la médula suprarrenal, en color negro. También se muestran los sitios extra-suprarrenales en los cuales a veces se presentan tejidos corticales y medulares. (Reproducida con autorización de Forsham PH: The adrenal cortex. En: *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Williams RH [editor]. Saunders, 1968.)

renales resulta similar a la correspondiente a otras células corporales sintetizadoras de esteroide. Las hormonas esteroides producidas consisten en moléculas liposolubles de bajo peso molecular capaces de difundir libremente a través de las membranas celulares.

**FISIOLOGÍA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL NORMAL**

**1. GLUCOCORTICOIDES**

**Síntesis, enlace proteínico y metabolismo de los glucocorticoides**

El cortisol y la corticosterona se mencionan como glucocorticoides debido a que incrementan la salida de la glucosa hepática mediante la estimulación de los catabolismos de la grasa y la proteína periféricas para pro-

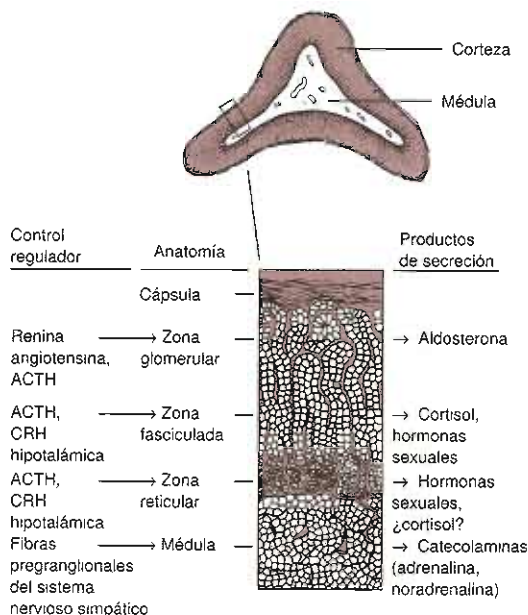


Figura 21-2. Anatomía, control regulador y productos secretados por la suprarrenal. (Modificada y reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE; *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1993 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

porcionar el sustrato de la gluconeogénesis hepática. Los glucocorticoides ayudan a regular los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y la grasa. Actúan sobre prácticamente todas las células del cuerpo.

### A. Síntesis y enlace a las proteínas plasmáticas

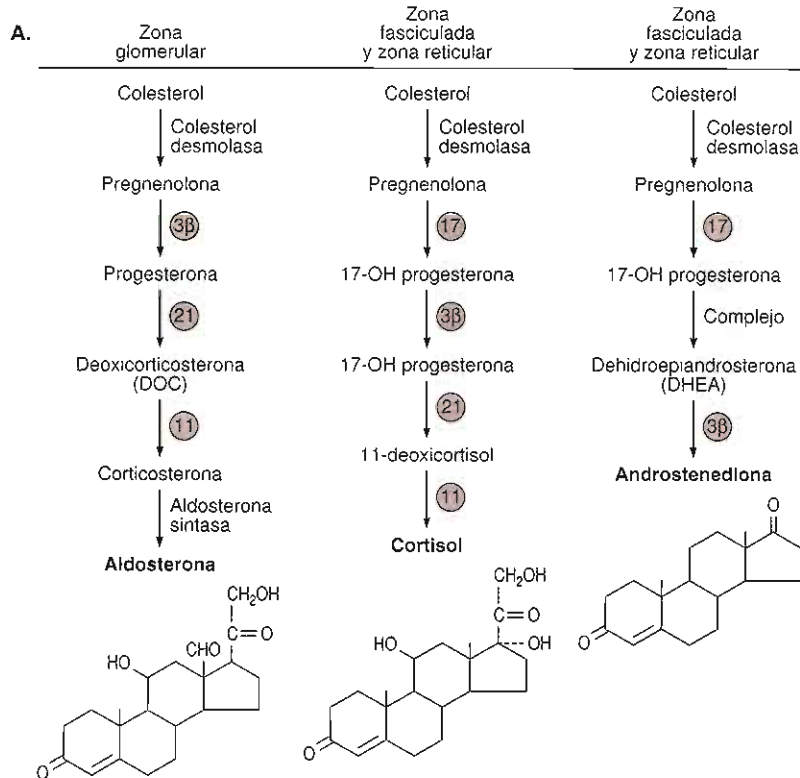
El cortisol y la corticosterona constituyen los principales glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. En la figura 21-3 se ilustran las vías biosintéticas de estas hormonas.

El cortisol y la corticosterona se secretan en estado libre, pero circulan enlazados a proteínas plasmáticas. Se

enlazan sobre todo a la **globulina fijadora de corticosteroides (CBG)** (o transcortina) y en menor extensión a la albúmina. La proteína fijadora sirve sobre todo para distribuir y entregar las hormonas a los tejidos blanco, pero también retardar la depuración metabólica y previene las notables fluctuaciones en las concentraciones de los glucocorticoides durante la secreción episódica a cargo de la glándula.

### B. Globulina fijadora de corticosteroides (CBG)

La CBG (PM aproximado 50 000) consiste en una  $\alpha$  globulina sintetizada en el hígado. La producción de la CBG



### B.

Nombre trivial	P450	CYP
Colesterol desmolasa; enzima de separación de cadena lateral	P450scc	CYP11A1
<b>3<math>\beta</math>-deshidrogenasa (3<math>\beta</math>-hidroxiesteroide)</b>		
17 $\alpha$ -hidroxilasa, liasa-17,20 (17)	P450C17	CYP17
21 $\beta$ -hidroxilasa (21)	P450C21	CYP21A2
11 $\beta$ -hidroxilasa (11)	P450C11	CYP11B1
Aldosterona sintasa	P450C11AS	CYP11B2

Figura 21-3. A: Vías simplificadas de síntesis esteroidea en las diferentes zonas de la corteza suprarrenal. Obsérvense las diferencias en los tipos de enzima necesaria y en el orden de las reacciones enzimáticas en cada zona. B. Enzimas implicadas en la síntesis esteroidea. Cuatro de las cinco enzimas implicadas son los citocromos P450, y los P450 son conocidos comúnmente por sus números de citocromo (CYP), como se muestra.

se incrementa con el embarazo, el tratamiento con estrógeno o anticonceptivos orales, el hipertiroidismo, la diabetes, ciertos trastornos hemáticos, y en el exceso familiar de CBG. Con el aumento en la concentración de la CBG se enlaza más cortisol y la concentración del cortisol libre disminuye temporalmente. Esta disminución estimula la secreción hipofisaria de la ACTH y mayor producción suprarrenal de cortisol. Finalmente, la concentración del cortisol libre y la secreción de la ACTH regresan a la normalidad, pero con una mayor concentración de cortisol enlazado a proteína. La producción de la CBG disminuye en la cirrosis, el síndrome nefrótico, el hipotiroidismo, el mieloma múltiple y la deficiencia familiar de CBG. Con la disminución en la concentración de la CBG acontecen cambios en el sentido opuesto.

### C. Glucocorticoide libre y ligado

En condiciones normales, casi 96% del cortisol circulante está unido a la CBG y 4% está libre (no-enlazado). La hormona enlazada permanece fisiológicamente inactiva. El cortisol plasmático total normal en la mañana resulta entre 5 y 20  $\mu\text{g/dL}$  (140 a 550 nM/L). Debido a que el cortisol permanece unido a proteína en mayor grado que la corticosterona, su vida media en la circulación es mayor (aproximadamente 60 a 90 min) que la correspondiente a la corticosterona (cerca de 50 min).

### D. Metabolismo

Los glucocorticoides se metabolizan en el hígado, y se conjugan a glucurónidos o grupos sulfato. Los metabolitos conjugados inactivos se excretan en la orina y las heces. El metabolismo del cortisol menor en la lactancia, la ancianidad, el embarazo, la enfermedad hepática crónica, el hipotiroidismo, la anorexia nerviosa, la cirugía, la emaciación y otros estrés fisiológicos importantes. El catabolismo del cortisol se incrementa en la tirotoxicosis. Debido al ávido enlace a proteína y al amplio metabolismo antes de la excreción, menos de 1% del cortisol secretado aparece en la orina como cortisol libre.

## Regulación de la secreción

### A. Hormona adrenocorticotrópica y hormona liberadora de corticotropina

La secreción del glucocorticoide se regula principalmente mediante la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), un polipéptido de 39 aminoácidos secretado por la hipófisis anterior. Su vida media en la circulación es muy corta (aproximadamente 10 min). Se desconoce el sitio del catabolismo. La ACTH regula la secreción basal de glucocorticoides y el incremento en la secreción de éstos producida por el estrés.

La ACTH, a su vez, se regula por el SNC y el hipotálamo mediante la hormona liberadora de corticotropina (CRH), un polipéptido de 41 aminoácidos secretado en la eminencia media del hipotálamo. La secreción de la CRH se regula mediante diversos neurotransmisores (figura 21-4). El hipotálamo es objeto de influencias reguladoras provenientes de otras partes del encéfalo, en

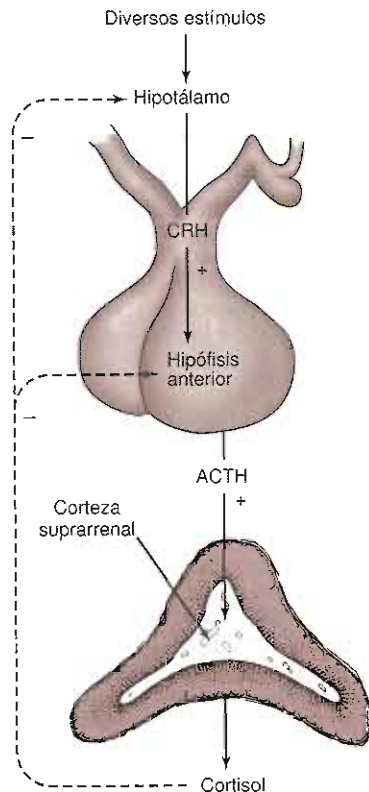


Figura 21-4. Mecanismo de retroalimentación de la secreción de ACTH-glucocorticoide. Las flechas continuas indican estimulación; las flechas punteadas, inhibición. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. 2003.)

particular del sistema límbico. La CRH se transporta en los vasos porta hipofisarios hasta la hipófisis anterior. En ésta produce un rápido incremento en la secreción de la ACTH. Esto, a su vez, da lugar a un incremento transitorio en la secreción de cortisol a cargo de la suprarrenal.

El control de las secreciones de la ACTH y de la CRH involucra tres componentes: la secreción episódica y el ritmo diurno de la ACTH, las respuestas al estrés del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, y la inhibición por retroalimentación negativa sobre la secreción de la ACTH a cargo del cortisol.

### B. Ritmos episódico y circadiano en la secreción de la ACTH

La ACTH se secreta en brotes episódicos durante todo el día, en un ritmo circadiano con brotes más frecuentes temprano en la mañana y menos frecuentes en la tarde (figura 21-5). La concentración plasmática máxima del cortisol por lo general tiene lugar entre las 06:00 y las 08:00 h (durante el sueño justo antes de despertar) y el nadir alrededor de las 24:00 h. El ritmo circadiano de la secreción de la ACTH persiste en los pacientes con

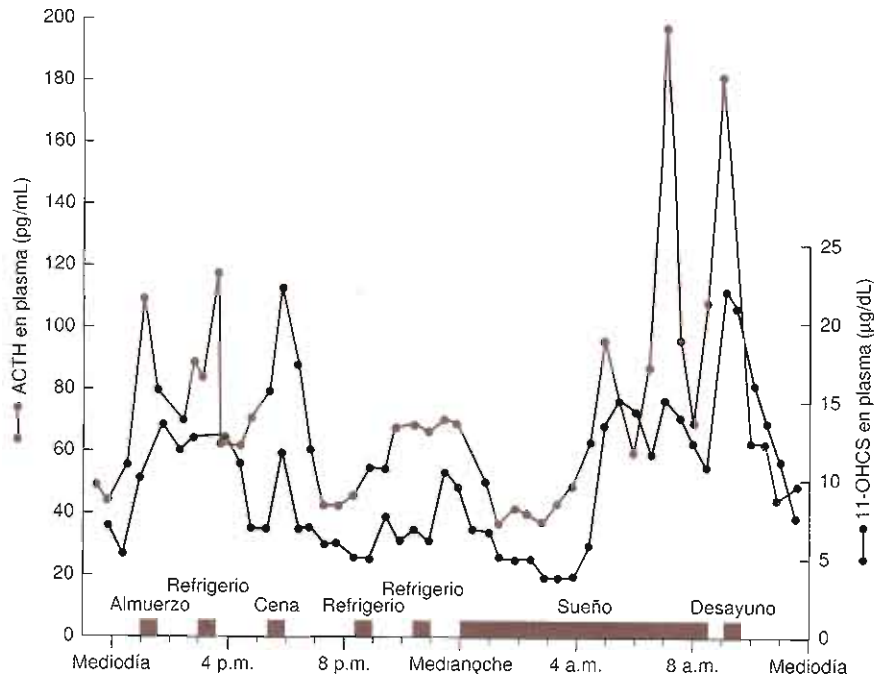


Figura 21-5. Fluctuaciones en ACTH y glucocorticoides (11-OHCS) plasmáticos durante el día. Obsérvense los grandes aumentos de ACTH y de glucocorticoides en la mañana antes de despertar. (Reproducida con autorización de Krieger DT *et al.*: Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:266.)

insuficiencia suprarrenal que reciben dosis de sostén de glucocorticoides, pero se pierde en el síndrome de Cushing. El ritmo circadiano se modifica también por los cambios en los patrones de sueño, de exposición luz-oscuridad, o de ingestión de alimentos; con el estrés físico como un padecimiento, cirugía o traumatismo mayores, o la emaciación; con el estrés psicológico, el cual incluye la ansiedad intensa, la depresión y la manía; con trastor-

nos del SNC y de la hipófisis; con la enfermedad hepática y otros padecimientos que afectan el metabolismo del cortisol; con la insuficiencia renal crónica; el alcoholismo; y los fármacos antiserotoninérgicos como la ciproheptadina.

La concentración plasmática matutina, en condiciones normales, de la ACTH es de aproximadamente 25 pg/mL (5.5 pmol/L). En la figura 21-6 se muestran los va-

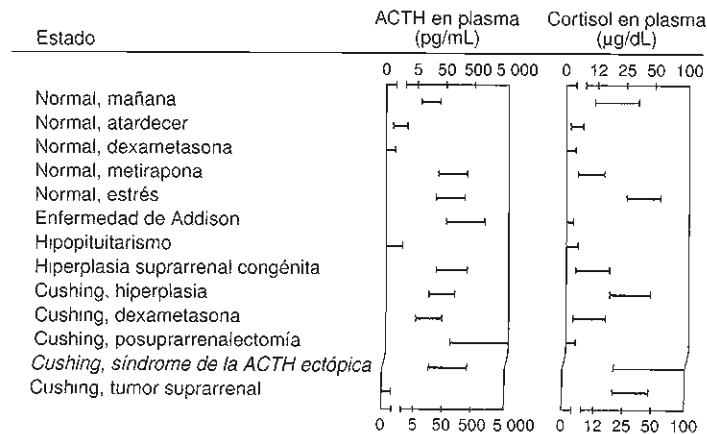


Figura 21-6. Concentraciones plasmáticas de ACTH y cortisol en varios estados clínicos. (Reproducida con autorización de Liddle G: The adrenal cortex. En: *Textbook of Endocrinology*, 5th ed. Williams RH [editor], Saunders, 1974.)

lores plasmáticos de la ACTH y del cortisol en condiciones normales y en varios estados anormales.

### C. Respuesta al estrés

Las secreciones de la ACTH y del cortisol plasmáticos también se desencadenan por diversas modalidades del estrés. El estrés emocional (como el miedo y la ansiedad) y la lesión corporal (como la cirugía y la hipoglucemia) liberan CRH a partir del hipotálamo y en seguida ACTH desde la hipófisis. Esto, a su vez, resulta en un incremento transitorio en la secreción del cortisol (figura 21-7). Si el estrés se prolonga puede suprimir el ritmo circadiano normal de las secreciones de la ACTH y del cortisol.

En el síndrome de Cushing se suprime la respuesta al estrés de la ACTH y del cortisol plasmáticos, pero dicha respuesta se exagera después de la suprarrenalectomía. Las catecolaminas circulantes, adrenalina y noradrenalina, no incrementan la secreción de la ACTH.

### D. Retroalimentación negativa

La secreción de la ACTH se inhibe en una modalidad negativa mediante las grandes concentraciones circulantes de cortisol libre. Esta inhibición por retroalimentación acontece en la hipófisis y en el hipotálamo (figura 21-4).

Una concentración mayor de cortisol plasmático inhibe la liberación de la ACTH a partir de la hipófisis, al inhibir la liberación de la CRH del hipotálamo y al interferir con la acción estimulante de la CRH sobre la hipófisis. La disminución en la ACTH plasmática da lugar a una menor secreción suprarrenal de cortisol. A la inversa, la menor concentración plasmática del cortisol estimula la secreción de la ACTH. En la insuficiencia suprarrenal crónica se presentan incrementos notables en las tasas de síntesis y secreción de la ACTH.

La secreción de la ACTH también se inhibe mediante el tratamiento crónico con corticosteroides exógenos en proporción a la potencia glucocorticoide de éstos. Cuando se interrumpe el tratamiento prolongado con

corticosteroides la suprarrenal está atrófica y sin capacidad de respuesta, y el paciente está en riesgo de una insuficiencia suprarrenal aguda. La hipófisis puede no tener capacidad para secretar cantidades normales de ACTH durante más de un mes, presuntamente como consecuencia de la menor síntesis de la propia ACTH. A partir de ese momento se presenta un incremento lento en la ACTH hasta concentraciones superiores a las normales (figura 21-8). La concentración mayor de la normal de la ACTH, a su vez, estimula la salida de glucocorticoide suprarrenal, y la inhibición por retroalimentación disminuye gradualmente la concentración de la ACTH a la normalidad. El riesgo de insuficiencia suprarrenal aguda subsiguiente a la interrupción súbita de la terapéutica corticosteroide puede evitarse mediante la disminución lenta en la dosificación del corticosteroide durante un periodo prolongado (o mediante el cambio a regímenes de administración de esteroides en días alternos antes de iniciar la disminución lenta).

### E. Efectos de la ACTH en la suprarrenal

La ACTH circulante enlaza a los receptores de gran afinidad en las membranas de las células corticosuprarrenales, lo cual activa la adenilo ciclasa, incrementa el cAMP intracelular y promueve la síntesis de la enzima que convierte el colesterol en precursores de la hormona esteroide. Los incrementos en la síntesis y la secreción glucocorticoide resultan en minutos.

La hipersecreción prolongada, o la administración, de la ACTH produce hiperplasia e hipertrofia corticosuprarrenales. A la inversa, la insuficiencia prolongada de la ACTH resulta en atrofia corticosuprarrenal.

### Mecanismo de acción

Los efectos fisiológicos de los glucocorticoides en diversos tejidos resultan del enlace a los receptores citosólicos de glucocorticoides. A continuación, los complejos hormona-receptor ingresan al núcleo, enlazan el DNA

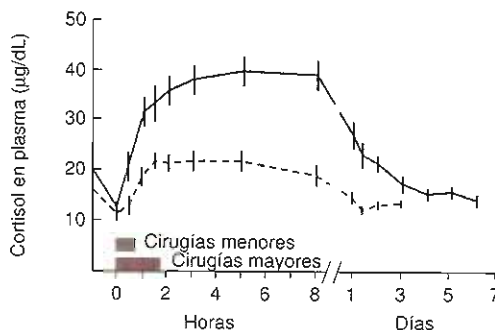


Figura 21-7. Respuestas del cortisol plasmático a la cirugía mayor (línea continua) y menor (línea punteada) en personas normales. En cada caso se muestran valores promedio y errores estándar para 20 pacientes. (Reproducida con autorización de Plumpton FS, Besser GM, Cole P: *Anesthesia* 1969;24:3.)

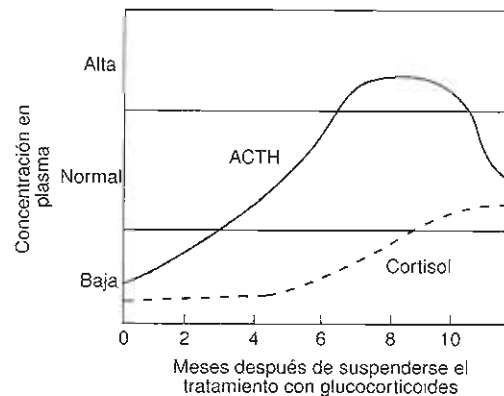


Figura 21-8. Patrón de los valores plasmáticos de la ACTH y cortisol en pacientes en recuperación de tratamiento previo diario de larga duración con grandes dosis de glucocorticoides. (Cortesía de R Ney.)

nuclear y promueven la transcripción de éste, la producción de mRNA, y la síntesis de proteínas. Las enzimas y otras proteínas producidas de esta manera median la respuesta glucocorticoide, la cual puede ser inhibidora o estimulante según el tejido involucrado. Los receptores citosólicos de glucocorticoides presentes en prácticamente todos los tejidos son bastante similares. Sin embargo, las proteínas producidas varían ampliamente como consecuencia de la expresión de genes diferentes en las células de los tejidos blanco específicos.

## Efectos

En el cuadro 21-2 se resumen los efectos fisiológicos de los glucocorticoides sobre los tejidos blanco. En la mayor parte de los tejidos, los glucocorticoides tienen un efecto catabólico, al promover la degradación de la proteína y de la grasa para proporcionar sustrato al metabolismo intermedio. Sin embargo, en el hígado tiene un efecto sintético al promover la captación y utilización de los carbohidratos (para las síntesis de glucosa y de glucógenos), los aminoácidos (en las síntesis del RNA y enzimas proteínicas) y de los ácidos grasos (como fuente de energía).

Los glucocorticoides ayudan a conservar las concentraciones de la glucosa plasmática durante el ayuno me-

dante varios mecanismos (cuadro 21-2). En los tejidos periféricos antagonizan los efectos de la insulina; en el músculo y en el tejido adiposo inhiben la captación de glucosa. El encéfalo y el corazón escapan a este antagonismo y el suministro adicional de glucosa ayuda a estos órganos vitales a contender con el estrés. En el caso de los diabéticos, el antagonismo de la insulina puede empeorar el control del azúcar sanguíneo, incrementar las concentraciones plasmáticas de lípidos y aumentar la formación de cuerpos cetónicos. Sin embargo, en los no diabéticos, el incremento en la glucosa sanguínea estimula un aumento compensador en la secreción de la insulina que evita tal secuela.

Para que otros procesos metabólicos tengan lugar deben estar presentes cantidades pequeñas de glucocorticoides (acción permisiva). Por ejemplo, los glucocorticoides deben estar presentes para que las catecolaminas den origen a sus efectos calorígeno, lipolítico, vasopresor y broncodilatador, y para que el glucagón incremente la gluconeogénesis hepática.

Los glucocorticoides también se necesitan para resistir diversas situaciones de estrés. En realidad, el incremento en la secreción de la ACTH hipofisaria y el consecuente incremento en los glucocorticoides circulantes son fundamentales para sobrevivir. Las personas hipofisectomizadas o suprarrenalectomizadas tratadas sólo con dosis

Cuadro 21-2. Efectos de los glucocorticoides

Tejido blanco	Efecto	Mecanismo
Músculo	Catabólico	Inhibe la captación y el metabolismo de glucosa Disminuye la síntesis de proteínas Aumenta la liberación de aminoácidos y lactato
Tejido adiposo	Lipolítico	Estímula la lipólisis Aumenta la liberación de ácidos grasos libres y del glicerol
Hígado	Sintético	Aumenta la gluconeogénesis Aumenta la síntesis y el almacenamiento de glucógeno Aumenta la actividad de glucosa-6-fosfatasa Aumenta la glucosa sanguínea
Sistema inmunitario	Supresión	Reduce la cantidad de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos circulantes Inhibe la producción de interleucina 2 por los linfocitos T Interfiere con la transformación de antígenos, producción y depuración de anticuerpos
	Antiinflamatorio	Disminuye la migración de neutrófilos, monocitos y linfocitos a sitios de lesión
	Otros	Estimula la liberación de neutrófilos de la médula ósea Interfiere con la migración de neutrófilos hacia afuera del compartimiento vascular
Cardiovascular	Aumenta el gasto cardíaco Aumenta el tono vascular periférico	
Renal	Aumenta la velocidad de filtración glomerular Ayuda en la regulación del agua y el equilibrio de electrolitos	
Otros	Acción permisiva Resistencia al estrés Antagonistas de la insulina	Aumenta la glucosa sanguínea

de sostén de glucocorticoides pueden morir cuando se exponen a tal estrés. Las razones de esto no están esclarecidas, pero pueden relacionarse con las interacciones entre los glucocorticoides y las catecolaminas para conservar la reactividad vascular y para movilizar los ácidos grasos libres como suministro urgente de energía.



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son las capas histológicas de la corteza suprarrenal y que esteroides secretan cada una?
2. ¿Cuáles son las tres funciones principales de las proteínas fijadoras de esteroides?
3. ¿En qué condiciones se incrementa y disminuye la globulina fijadora de corticosteroides?
4. ¿En qué condiciones se incrementa y disminuye el metabolismo del cortisol?
5. Describir el ritmo diurno de la secreción de la ACTH y mencionar las condiciones en la que se altera.
6. ¿Qué respuestas al estrés desencadenan la secreción de la ACTH?
7. Describir el control de la retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
8. Describir los efectos fisiológicos de los glucocorticoides.

## 2. MINERALOCORTICOIDES

### Síntesis, enlace a proteínas y metabolismo

La función primaria de los mineralocorticoides es la de regular la excreción del  $\text{Na}^+$  y conservar un volumen intravascular normal. Sin embargo, además de los mineralocorticoides otros factores afectan la excreción del  $\text{Na}^+$  como la velocidad de filtración glomerular, el péptido natriurético auricular, la presencia de un diurético osmótico, y los cambios en la resorción tubular del  $\text{Na}^+$  no regulados por los mineralocorticoides.

#### A. Síntesis

La aldosterona constituye el principal mineralocorticoide secretado por la suprarrenal. La desoxicorticosterona también tiene una actividad mineralocorticoide menor, al igual que la corticosterona.

#### B. Enlace a proteínas

La aldosterona está enlazada a las proteínas plasmáticas (albúmina y globulina fijadora de corticosteroide) en una menor extensión que los glucocorticoides. La cantidad de aldosterona secretada en circunstancias normales es pequeña (aproximadamente 0.15 mg/24 h). La concentración plasmática promedio normal de la aldosterona (libre y enlazada) es de 0.006  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (0.17 nmol/L). La aldosterona libre (no enlazada) comprende 30 a 40% del total.

#### C. Metabolismo

La vida media de la aldosterona es corta (unos 20 a 30 min). La aldosterona se cataliza principalmente en hígado, y los metabolitos de ésta se excretan en la orina. Menos de 1% de la aldosterona secretada en la orina corresponde a la variante libre.

### Regulación

La secreción de la aldosterona se regula sobre todo mediante el sistema renina-angiotensina, pero también mediante la ACTH hipofisaria y los electrolitos plasmáticos,  $\text{Na}^-$  y  $\text{K}^+$ .

#### A. Regulación mediante el sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina regula la secreción de la aldosterona en una modalidad de retroalimentación (figura 21-9). La renina consiste en una enzima proteolítica producida a partir de una proteína mayor, la prorenina. En los humanos la prorenina contiene 406 residuos de aminoácidos, en tanto que la renina posee 292 residuos de aminoácidos y un peso molecular de 37 325. La renina se excreta por las células yuxtglomerulares del riñón en respuesta a las disminuciones en la presión de perfusión renal y al incremento reflejo en la descarga del nervio renal. Una vez en la circulación, la renina actúa sobre el angiotensinógeno, una  $\alpha_2$  globulina producida en el hígado, para formar angiotensina I, un decapeptido. En el pulmón y en otras partes, la angiotensina I se convierte a angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina (ECA), un octapéptido. La angiotensina II enlaza los receptores de membrana en las células de la zona glomerulosa y estimula la síntesis y la secreción de la aldosterona. Ésta promueve las retenciones de  $\text{Na}^+$  y de agua, y produce expansión del volumen plasmático, lo cual en seguida bloquea la secreción de la renina. Con estado activo en la posición de pie se presenta un ritmo circadiano en las secreciones de aldosterona y de renina, con los valores mayores temprano en la mañana y antes de despertar.

Los estímulos fisiológicos para que el sistema renina-angiotensina incremente la secreción de aldosterona corresponden a los factores que disminuyen la perfusión renal e incluyen la depleción del volumen del líquido extracelular, la restricción dietética del  $\text{Na}^+$ , y las disminuciones en la presión vascular intraarterial (p. ej., debida a hemorragia o a la posición erguida). Los estados patológicos que con menor frecuencia producen una disminución en la perfusión renal incluyen la estenosis de la arteria renal, los trastornos de pérdida de sal, la insuficiencia cardíaca congestiva y los estados hipoproteínicos (cirrosis hepática o síndrome nefrótico). Estos trastornos incrementan la secreción de renina y dan lugar a hiperaldosteronismo secundario.

#### B. Regulación mediante la ACTH

La ACTH también estimula la salida de mineralocorticoide. Para estimular la secreción mineralocorticoide se necesita más ACTH que para estimular la de glucocorti-

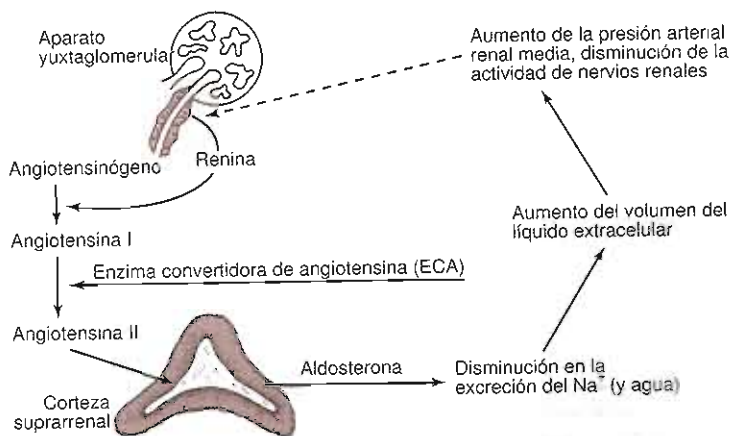


Figura 21-9. Mecanismos de retroalimentación reguladores de la secreción de aldosterona. La flecha punteada indica inhibición. (Dibujada y reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

coide, pero la cantidad necesaria todavía está dentro de su intervalo normal de secreción. Sin embargo, el efecto de la ACTH sobre la secreción de la aldosterona es transitorio. Incluso con el aumento sostenido en la secreción de la ACTH, la producción de la aldosterona disminuye a la normalidad en el transcurso de 48 h, quizá porque la secreción de la renina disminuye en respuesta a la hipervolemia.

### C. Regulación mediante electrolitos plasmáticos

Un incremento en la concentración plasmática del  $K^+$ , o una disminución en el  $Na^+$  plasmático, estimulan la liberación de aldosterona. Si bien los cambios menores en el  $K^+$  plasmático ( $\leq 1$  mEq/L) tienen un efecto para estimular la secreción de aldosterona, se necesitan cambios mayores en el  $Na^+$  plasmático (disminuciones de aproximadamente 20 mEq/L) para el mismo efecto. La depleción del  $Na^+$  incrementa la afinidad y la cantidad de receptores de angiotensina II en las células cortico-suprarrenales.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la aldosterona es complejo y su comprensión incompleta.

La aldosterona, igual que otras hormonas esteroideas, actúa mediante el enlace a un receptor de mineralocorticoides en el citosol. A continuación, el complejo esteroide-receptor se mueve al interior del núcleo de la célula blanco e incrementa la transcripción del DNA, la inducción del mRNA y la estimulación de la síntesis proteínica a cargo de los ribosomas. Las proteínas estimuladas por aldosterona tienen dos efectos: uno rápido para aumentar la actividad de los canales de sodio epiteliales (CNaE) por medio del aumento de la inserción de CNaE dentro de la membrana celular desde un agrupamiento citosólico, y un efecto más lento para aumentar la síntesis de CNaE. Uno de los genes activados por la aldosterona

es el de la cinasa regulada por glucocorticoides y suero (*sgk*), una proteína cinasa serina-treonina. El producto del gen *sgk* aumenta la actividad de CNaE (figura 21-10). La aldosterona también aumenta el mRNA para las tres subunidades que comprenden el CNaE. Además de sus efectos sobre *sgk* y CNaE, la aldosterona activa los genes para otras proteínas e inhibe otras más. Todavía no se decide el mecanismo exacto por el cual estas proteínas aumentan la reabsorción del  $Na^+$ .

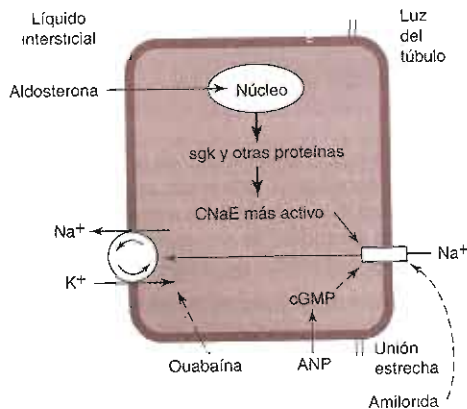


Figura 21-10. Mecanismo de acción de aldosterona en una célula epitelial del conducto colector del túbulo renal. En el riñón, la aldosterona actúa en especial sobre la célula principal de los conductos colectores. Bajo la influencia de la aldosterona, se intercambian cantidades aumentadas de  $Na^+$  por  $K^+$  y  $H^+$  en los túbulos renales, produciendo una diuresis del  $K^+$  y un aumento en la acidez urinaria. El  $Na^+$  entra a través de los canales de sodio epiteliales (CNaE) en la membrana apical y es bombeado dentro del líquido intersticial por  $Na^+-K^+$ ATPasa en la membrana basolateral. La aldosterona activa el genoma para producir *sgk* y otras proteínas, y la cantidad de CNaE aumenta. (Modificada y reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.)



El hecho de que el principal efecto de la aldosterona sobre el transporte del  $\text{Na}^+$  tarda de 10 a 30 min para desarrollarse y aún más para llegar al pico indica que depende de la síntesis de nuevas proteínas por el mecanismo genómico. Sin embargo, la aldosterona también se une directamente a los distintos receptores de membrana con una elevada afinidad para aldosterona, y, por una rápida acción no genómica, aumenta la actividad de los intercambiadores de la membrana de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  para aumentar el  $\text{Na}^+$  intracelular.

## Efectos

Las células blanco de los mineralocorticoides corresponden al riñón, el colon, el duodeno, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas. En los túbulos renales distales y los tubos colectores la aldosterona actúa para promover el intercambio de  $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ , con lo cual produce retención del  $\text{Na}^+$ , diuresis del  $\text{K}^+$ , e incremento en la acidez urinaria. En el resto actúa para incrementar la reabsorción del  $\text{Na}^+$  a partir del líquido colónico, la saliva y el sudor. Los mineralocorticoides también incrementan las concentraciones del  $\text{K}^+$  y disminuyen las del  $\text{Na}^+$  en el músculo y las células encefálicas. En las células no epiteliales como las mononucleares de sangre periférica, la aldosterona puede inducir un efluvo de  $\text{Mg}^{2+}$  en intercambio por el  $\text{Na}^+$ . La acción de la aldosterona sobre las células epiteliales del plexo coroide altera la composición del líquido cefalorraquídeo, de manera que se considera que contribuye a la regulación de la presión arterial. En el corazón, la aldosterona ha mostrado inducir la remodelación cardíaca e intersticial y la fibrosis perivascular del miocardio.



## AUTOEVALUACIÓN

9. ¿Cómo se regula la secreción de la aldosterona?
10. ¿En qué consiste la diferencia en el efecto de la ACTH sobre la secreción de la aldosterona y el efecto sobre la secreción de glucocorticoides?
11. ¿Cuáles son los efectos generales de la aldosterona?

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS CORTICOSUPRARRENALES SELECTOS

La secreción excesiva o insuficiente de cada tipo de hormona suprarrenal produce síndromes característicos. La secreción excesiva de glucocorticoide (síndrome de Cushing) resulta en una cara de luna, apariencia pletórica con obesidad del tronco, estrías abdominales color violeta, hipertensión, osteoporosis, aberraciones menta-

les, depleción proteínica, e intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus franca.

La secreción excesiva de mineralocorticoides da origen a la retención del  $\text{Na}^+$ , por lo general sin edema, y depleción del  $\text{K}^+$ , lo cual resulta en hipertensión, debilidad muscular, poliuria, hipopotasemia, alcalosis metabólica y, algunas veces, hipocalcemia y tetania.

La secreción excesiva de andrógeno produce masculinización (síndrome suprarrenal) y seudopubertad precoz o pseudohermafroditismo femenino.

La secreción insuficiente de glucocorticoide debida a la destrucción autoinmunitaria, o de otro tipo, de las suprarrenales (enfermedad de Addison) produce síntomas de debilidad, fatiga, malestar, anorexia, náuseas y vómito, pérdida de peso, hipotensión, hipoglucemia y notable intolerancia al estrés fisiológico (p. ej., infección). El aumento de la ACTH plasmática puede producir hiperpigmentación.

La insuficiencia concomitante de mineralocorticoides da origen al desperdicio del  $\text{Na}^+$  y la retención del  $\text{K}^+$  renales, y puede producir manifestaciones de deshidratación intensa, hipotensión, disminución del tamaño cardíaco, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. La secreción insuficiente de mineralocorticoides también tiene lugar en los pacientes con enfermedad renal y escasas concentraciones circulantes de renina (hipoaldosteronismo hiporreninémico).

## SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing constituye el estado clínico resultante de la exposición crónica a concentraciones circulantes excesivas de glucocorticoides (figura 21-11). También se denomina hipercorticosuprarrenalismo e hipercortisolismo. La causa más frecuente del síndrome corresponde a la secreción excesiva de la ACTH proveniente de la hipófisis anterior (enfermedad de Cushing). Este padecimiento fue descrito por primera vez por Harvey Cushing. Adelante se describen otros trastornos causantes del síndrome.

### Etiología

El síndrome de Cushing puede presentarse de manera espontánea o como resultado de la administración crónica de corticosteroides (síndrome de Cushing iatrogénico). La incidencia general del síndrome de Cushing espontáneo es de aproximadamente 2 a 4 casos por 1 000 000 de habitantes. Es nueve veces más frecuente en las mujeres que en los varones. En el cuadro 21-3 se resumen las causas principales del síndrome de Cushing. Adelante se comentan las causas infrecuentes.

#### A. Hipersecreción hipotalámica de CRH

En pocas ocasiones, los pacientes con síndrome de Cushing tienen hiperplasia difusa de las células corticotrópicas hipofisarias, lo cual explica la hipersecreción de ACTH. Es probable que la hiperplasia se deba al aumento en la secreción de CRH en el hipotálamo o a la pro-

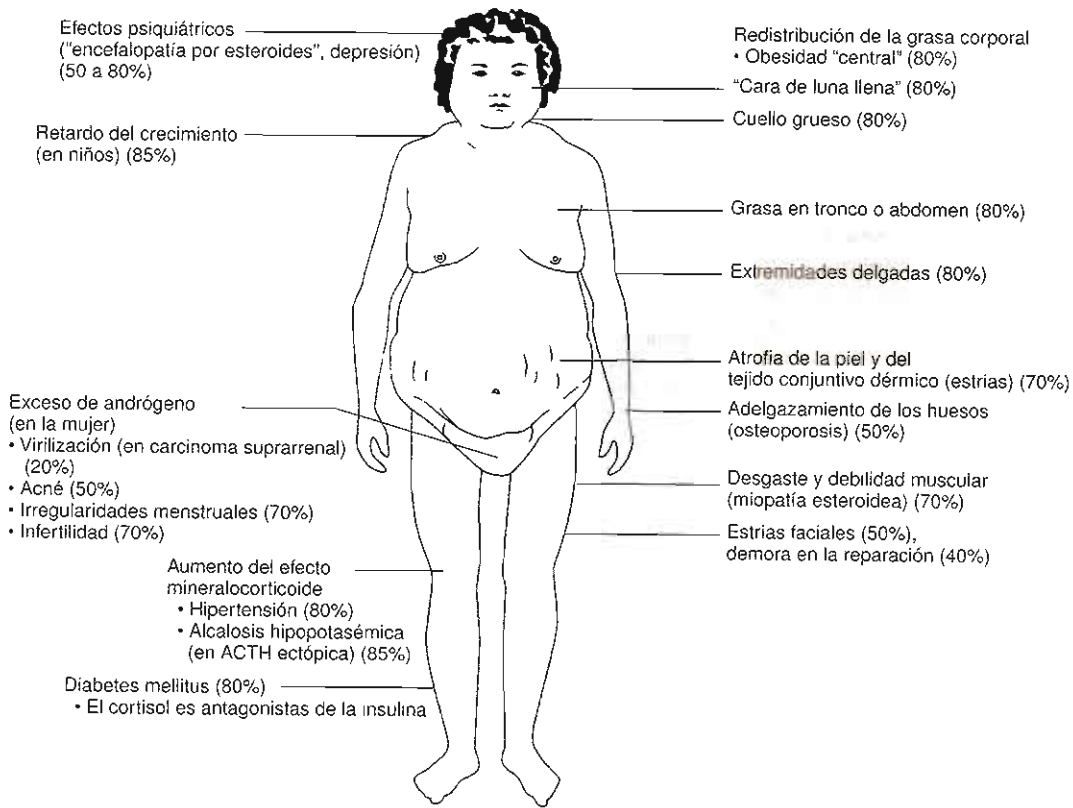


Figura 21-11. Características típicas en el síndrome de Cushing.

sencia de tumores secretores de CRH. La hipersecreción crónica de CRH no causa adenomas hipofisarios.

### B. Enfermedad hipofisaria de Cushing

La enfermedad de Cushing constituye la causa más frecuente de hipercortisolismo no iatrogénico. Es 4 a 6 veces más prevalente en mujeres que en varones. Más de 90% de los pacientes con enfermedad de Cushing tienen un adenoma hipofisario causante de la secreción excesiva de la ACTH (figura 21-12). Tales adenomas se localizan en la hipófisis anterior, por lo general miden menos de 10 mm de diámetro (microadenomas) y están compuestos de células corticotropas basófilas con ACTH en los gránulos secretores. Los macroadenomas son menos frecuentes y los carcinomas en extremo raros. Los adenomas hipofisarios son comunes, se encuentran en 10 a 25% de las series no seleccionadas de necropsias, y en alrededor de 10% de personas asintomáticas a las que se realizó imágenes por resonancia magnética (IRM). La utilización de técnicas de biología molecular para determinar el origen clonal de los corticotropos tumorales ha demostrado que los adenomas hipofisarios secretores de

ACTH tienen carácter monoclonal; se originan en sólo una célula progenitora. Presuntamente se necesita de la mutación somática para la tumorigénesis.

En la enfermedad de Cushing, la hipersecreción crónica de la ACTH da lugar a la hiperplasia bilateral de la corteza suprarrenal. El peso total de las suprarrenales (normal: 8 a 10 g) varía de 12 a 24 g. La hiperplasia suprarrenal típica corresponde a la micronodular, pero en algunos pacientes, en particular en aquellos con enfermedad de Cushing de larga evolución, se desarrolla una hiperplasia macronodular.

### C. Síndrome de ACTH ectópica

En el síndrome de ACTH ectópica un tumor no hipofisario sintetiza e hipersecreta ACTH biológicamente activa, o un péptido similar a la ACTH (figura 21-12). Las neoplasias más a menudo responsables corresponden al carcinoma de célula pequeña del pulmón y a los tumores carcinoides bronquiales. La hipersecreción ectópica de la ACTH es más frecuente en los varones, en gran medida como consecuencia de la mayor frecuencia en la incidencia de estos tumores en los varones. En el cuadro

## Cuadro 21-3. Causas principales del síndrome de Cushing

## NO IATRÓGENAS

## Dependientes de ACTH

## 1. Enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario secretor de ACTH):

- **Epidemiología:** 68% de los casos de síndrome de Cushing no iatrogénico. Más frecuente en las mujeres (índice F:M de aproximadamente 8:1). Edad al momento del diagnóstico por lo general entre 20 y 40 años
- **Manifestaciones clínicas:** hiperpigmentación y alcalosis hipopotasémica raras; manifestaciones andrógenas limitadas al acné e hirsutismo. Incremento en la secreción de cortisol y andrógenos suprarrenales sólo en cantidades moderadas
- **Evolución:** progresión lenta durante varios años

## 2. Síndrome de ACTH ectópica:

- **Epidemiología:** 15% de los casos de síndrome de Cushing espontáneo. Más frecuente en varones (índice M:F de aproximadamente 3:1). Edad en el momento del diagnóstico entre 40 y 60 años. Se presenta con más frecuencia en los pacientes con carcinoma de células pequeñas del pulmón y con tumores carcinoides bronquiales. Otros tumores rara vez secretan ACTH: éstos incluyen tumores carcinoides del timo, del intestino, del páncreas o del ovario; los tumores de las células del islote pancreático; cáncer ovárico; carcinoma medular de la tiroides; feocromocitoma; carcinoma de células pequeñas de la vagina o cervicouterino
- **Manifestaciones clínicas:** con frecuencia se limitan a debilidad, hipertensión e intolerancia a la glucosa, debidos al rápido inicio del hipercortisolismo. La pérdida de peso y la anemia constituyen efectos frecuentes de la malignidad. Por lo general se demuestra el tumor primario. Pueden presentarse hiperpigmentación, hipopotasemia y alcalosis por los efectos mineralocorticoides del cortisol y otros esteroides secretados
- **Evolución:** Con un carcinoma subyacente el hipercortisolismo es de inicio rápido, la hipersecreción esteroidea a menudo es intensa con aumento frecuente en las concentraciones de glucocorticoides, andrógenos y desoxicorticosterona. Con un tumor benigno subyacente, un curso de evolución más lento

## Independiente de ACTH

## 3. Tumor cortico suprarrenal funcionante

- **Epidemiología:** 17% de los casos de síndrome de Cushing. Adenoma suprarrenal en 9%, carcinoma suprarrenal en 8%. Más frecuente en mujeres. El carcinoma suprarrenal ocurre en alrededor de 2 por cada 1 000 000 de habitantes al año. Edad al momento del diagnóstico, por lo general entre 35 y 40 años
- **Manifestaciones clínicas y evolución:** adenoma: inicio gradual. Por lo general sólo secreta cortisol. Hipercortisolismo de leve a moderado. Ausencia de efectos androgénicos. Carcinoma: inicio y evolución rápidos. Aumentos notables en glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides. Hipopotasemia, dolor abdominal, masas abdominales y metástasis pulmonares y hepáticas

## IATRÓGENAS

4. Administración de glucocorticoides exógenos: glucocorticoides administrados en grandes dosis para el tratamiento de trastornos no endocrinos

21-3 se listan otros tumores asociados. También se han descrito los tumores secretores de CRH (véase después).

La hipersecreción crónica de la ACTH produce notable hiperplasia corticosuprarrenal bilateral, con pesos totales de las glándulas entre 24 y 50 g, o más. La ACTH secretada por los tumores no hipofisarios produce hiperfunción suprarrenal, y las grandes concentraciones circulantes del cortisol suprimen la secreción hipotalámica de la CRH y la secreción hipofisaria de la ACTH. Las células corticotropas hipofisarias tienen un contenido menor de ACTH.

**D. Síndrome de CRH ectópica**

El síndrome de CRH ectópica constituye una causa muy infrecuente de síndrome de Cushing (figura 21-12). La mayor parte de los casos se han asociado con tumores carcinoides bronquiales.

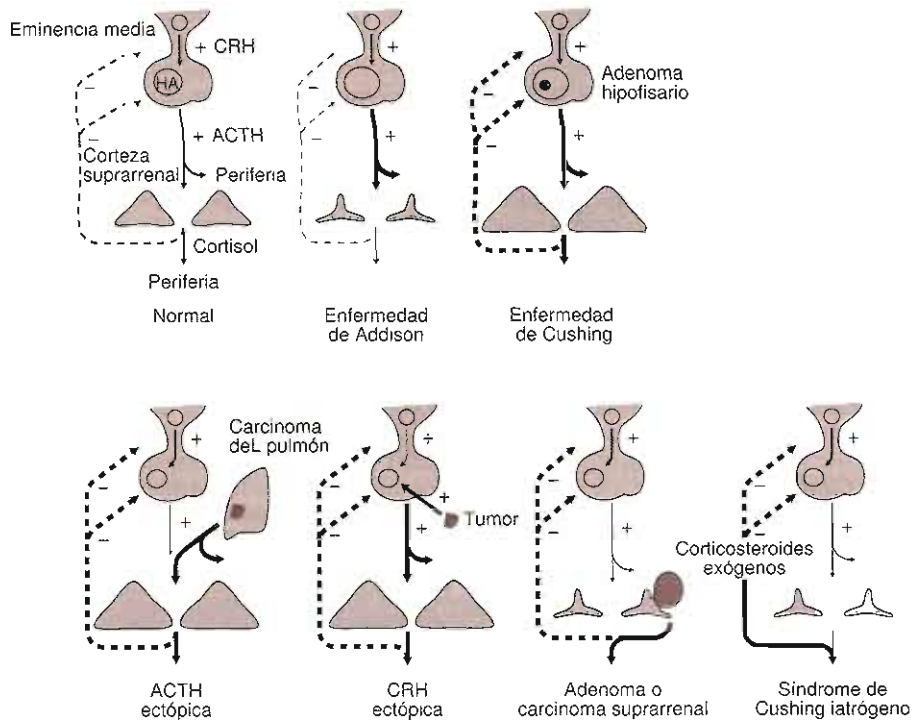
**E. Tumores corticosuprarrenales funcionales**

Los adenomas y los carcinomas corticosuprarrenales pueden producir síndrome de Cushing al elaborar cortisol de manera autónoma (figura 21-12). Los adenomas por lo general miden 1 a 6 cm de diámetro, pesan 10 a

70 g, están encapsulados y constan de manera predominante de células de la zona fasciculada. Debido a su relativa ineficiencia en la síntesis del cortisol, por lo general los carcinomas suprarrenales resultan bastante grandes, con peso de 100 g hasta varios kilogramos y, para el tiempo en que el síndrome de Cushing se manifiesta clínicamente, a menudo se palpan como una masa abdominal. Macroscópicamente están muy vascularizados y con porciones de necrosis, hemorragia, degeneración quística y calcificación. Son lesiones sumamente malignas que tienden a invadir la cápsula suprarrenal y los vasos sanguíneos, y a metastatizar hacia el riñón, el retroperitoneo, el hígado y el pulmón.

**F. Hiperplasia micronodular suprarrenal**

La hiperplasia micronodular suprarrenal independiente de la ACTH constituye una causa infrecuente de síndrome de Cushing. Histopatológicamente se caracteriza por adenomas múltiples, pequeños, pigmentados y por lo general bilaterales, secretores de cortisol. Aproximadamente 50% de los casos acontece de manera esporádica en los niños y en los adultos jóvenes. El resto se presenta como un trastorno autosómico dominante concomitante



**Figura 21-12.** Relaciones entre hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal. Las flechas continuas indican estimulación; las flechas punteadas, inhibición. **Normal:** la hormona liberadora de corticotropina (CRH) elaborada en la eminencia media del hipotálamo estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por la hipófisis anterior (HA). ACTH desencadena la síntesis y liberación del cortisol, el principal glucocorticoide de la corteza suprarrenal (CS). Un nivel en aumento de cortisol inhibe la acción estimulante de CRH sobre la liberación de ACTH (o el cortisol puede inhibir la liberación de CRH), completando así una curva de retroalimentación negativa. Un aumento en la concentración del cortisol inhibe la acción estimulante de la CRH sobre la liberación de la ACTH (o el cortisol puede inhibir la liberación de la CRH), lo cual completa el asa de retroalimentación negativa. **Enfermedad de Addison:** en la enfermedad destructora primaria de la corteza suprarrenal, la concentración plasmática del cortisol es muy escasa, y el efecto de la CRH sobre la hipófisis anterior ocurre sin inhibición, para producir un incremento notable en la secreción de la ACTH. Las grandes concentraciones de ACTH producen cambios pigmentarios característicos en la piel. **Síndrome de Cushing:** la lesión primaria puede estar a nivel de la hipófisis o del hipotálamo. En ambos casos son excesivas las producciones de ACTH y cortisol. En el primer caso se produce hiperplasia suprarrenal bilateral, y en el segundo se producen las manifestaciones clínicas del hiperkortisolismo. Las células de la hipófisis anterior son relativamente resistentes a las grandes concentraciones circulantes de cortisol. **ACTH ectópica:** en este síndrome un tumor como el carcinoma del pulmón elabora ACTH o péptido similar a la ACTH. Las suprarrenales se estimulan; aumenta el cortisol circulante; y se inhibe la secreción hipofisaria de la ACTH. **CRH ectópica:** en este síndrome poco frecuente un tumor como el carcinoma bronquial elabora CRH. Se estimula a la hipófisis y se presenta producción excesiva de ACTH. Se estimulan las suprarrenales y se incrementa el cortisol circulante. El hiperkortisolismo produce la disminución en la CRH hipotalámica; sin embargo, la CRH ectópica sobrepasa la retroalimentación negativa sobre la producción hipofisaria de la ACTH. **Adenoma o carcinoma suprarrenales:** un adenoma o un carcinoma de la corteza suprarrenal pueden producir cortisol de manera autónoma. Cuando la tasa de producción excede las cantidades fisiológicas se presenta el síndrome de Cushing; las grandes concentraciones circulantes del cortisol inhiben el efecto de la CRH sobre la hipófisis anterior, de lo cual resultan disminución en la secreción de la ACTH y atrofia del tejido suprarrenal normal. **Síndrome de Cushing iatrógeno:** la administración de corticosteroide exógeno en exceso respecto a las cantidades fisiológicas de cortisol da origen directamente a las manifestaciones periféricas del hiperkortisolismo e inhibe el efecto de la CRH sobre la hipófisis anterior, con la resultante disminución en la secreción de ACTH, producción de cortisol y atrofia del tejido suprarrenal. (Modificada y reproducida con autorización de Burns TW, Carlson HE: Endocrinology. En: *Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease*. Sodeman WA, Sodeman TM [editores]. Saunders, 1985 )

con nevos azules; léntigos pigmentados (pecas) de la piel y las mucosas de la cabeza y de la cara; mixomas cutáneos, mamarios y auriculares; adenomas somatotropos hipofisarios; y tumores de los nervios periféricos, los testículos y de otras glándulas endocrinas (complejo de Carney).

### G. Hiperplasia macronodular suprarrenal

Otra causa infrecuente del síndrome de Cushing corresponde a la hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral. En este padecimiento ambas glándulas aumentan

considerablemente de tamaño, con nódulos abultados al corte. Al microscopio, los nódulos revelan un patrón histológico jaspeado caracterizado por estructuras trabeculares, adenoides y similares a la zona glomerulosa. En ocasiones la hiperplasia puede ser unilateral. Algunos pacientes con hiperplasia macronodular no demuestran las características cushingoides típicas. En estos casos la hiperplasia macronodular se descubre con más frecuencia de manera accidental con un ultrasonido o una TC del abdomen.

## Fisiopatología

Las diversas causas del síndrome de Cushing se pueden agrupar en dos categorías: dependientes de la ACTH e independientes de ésta. Las causas del síndrome de Cushing dependiente de la ACTH incluyen la enfermedad de Cushing (80% de los casos dependientes de la ACTH), la hipersecreción ectópica de la ACTH (20%), y la secreción ectópica de la CRH (rara vez); todas caracterizadas por la hipersecreción crónica de la ACTH y el aumento en la secreción de cortisol. Las causas del síndrome de Cushing independiente de la ACTH incluyen los adenomas y los carcinomas corticosuprarrenales secretores de glucocorticoide, así como las hiperplasias suprarrenales micronodular y macronodular, todos caracterizados por la secreción autónoma de cortisol y la supresión de la ACTH hipofisaria (figuras 21-12 y 21-13).

### A. Enfermedad de Cushing

En la enfermedad de Cushing se presenta una sobreproducción persistente de ACTH por el adenoma hipofisario.

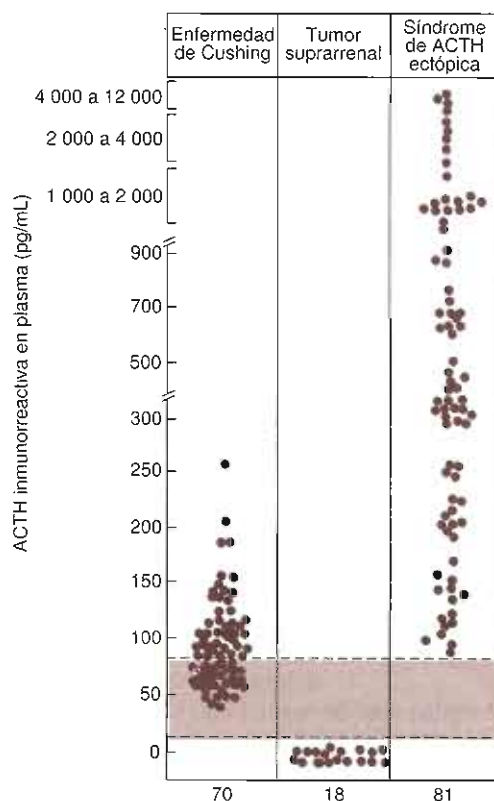


Figura 21-13. Concentraciones plasmáticas basales de ACTH en pacientes con diferentes tipos de síndrome de Cushing no iatrógeno. La zona a color representa el intervalo normal. (Reproducida con autorización de Scott AP *et al.*: Pituitary adrenocorticotropic and the melanocyte stimulating hormones. En: *Peptide Hormones*. Parsons JA [editor]. University Park Press, 1979.)

sario. La hipersecreción de la ACTH es desordenada, episódica y aleatoria; por lo general con ausencia del ritmo circadiano normal en las secreciones de la ACTH y del cortisol. Las concentraciones plasmáticas de la ACTH y del cortisol varían, y en ocasiones pueden encontrarse dentro del intervalo normal (figura 21-13). Sin embargo, una medición de cortisol libre urinario en 24 h confirma el hipersecretorismo. El exceso de cortisol no suprime la secreción de la ACTH a cargo del adenoma hipofisario.

Los pacientes típicos con enfermedad de Cushing (90%) tienen respuestas exageradas de la ACTH y del cortisol plasmáticos a la estimulación con CRH; y supresión incompleta en las secreciones de la ACTH y del cortisol en respuesta a los glucocorticoides exógenos (p. ej., dexametasona). Si bien estos datos sugieren que las células del adenoma hipofisario por lo general son sensibles a la CRH y relativamente resistentes a los glucocorticoides, los hallazgos pueden deberse, sencillamente, al incremento en la cantidad de células secretoras de ACTH. Aproximadamente 10% de los pacientes con microadenomas hipofisarios no presentan incrementos importantes de la ACTH plasmática en respuesta a la CRH. Se presume que las células clonales de tales pacientes tienen un defecto en el receptor o posreceptor.

A pesar de la hipersecreción de la ACTH, la hipófisis y las suprarrenales fallan en la respuesta normal al estrés. Los estímulos como la hipoglucemia o la cirugía no incrementan la secreción de ACTH y el cortisol, probablemente como consecuencia de que el hipersecretorismo crónico ha suprimido la secreción hipotalámica de la CRH. El hipersecretorismo también inhibe otras funciones normales hipofisarias e hipotalámicas, y esto afecta las liberaciones de tirotropina, de hormona del crecimiento y de gonadotropina.

El retiro quirúrgico del adenoma hipofisario productor de ACTH revierte estas anomalías.

### B. Síndrome de ACTH ectópica

En el síndrome de ACTH ectópica las hipersecreciones de la ACTH y del cortisol son aleatorias y episódicas, y cuantitativamente mayores que en los pacientes con enfermedad de Cushing (figura 21-13). En realidad, a menudo se incrementan notablemente las concentraciones plasmáticas y las excreciones urinarias del cortisol, los andrógenos suprarrenales y de otros esteroides. La secreción ectópica de la ACTH por tumores por lo general no se suprime con la administración de glucocorticoides exógenos como la dexametasona (figura 21-14).

### C. Síndrome de CRH ectópica

En la clínica el síndrome de CRH ectópica es indistinguible del síndrome de ACTH ectópica. Sin embargo, desde el punto de vista bioquímico se incrementan las concentraciones plasmáticas de CRH (no suprimidas) y la secreción de la ACTH estimulada por la CRH se puede suprimir con grandes dosis de dexametasona (no así en el síndrome de ACTH ectópica). Algunas veces los tumores no hipofisarios producen CRH y ACTH ectópicas.

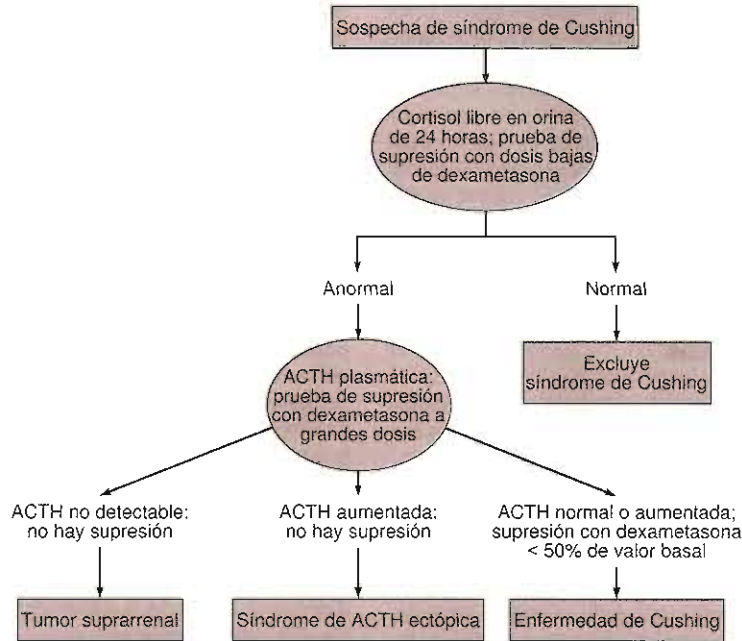


Figura 21-14. Evaluación diagnóstica del síndrome de Cushing y procedimientos para determinar su causa. Los rectángulos incluyen las decisiones clínicas y los óvalos las pruebas diagnósticas. (Dibujada y reproducida con autorización de Baxter JD, Tyrrell JB: *The adrenal cortex*. En: *Endocrinology and Metabolism*, 2nd ed. Felig P, Baxter JD [editores]. McGraw-Hill, 1987.)

#### D. Tumores suprarrenales

Los adenomas y los carcinomas suprarrenales primarios no están bajo control hipotalámico-hipofisario y, por tanto, hipersecretan cortisol de manera autónoma. El hipercortisolismo suprime la producción de la ACTH hipofisaria, lo cual resulta en la atrofia de la corteza suprarrenal no participante (figura 21-12). La secreción del esteroide acontece de manera aleatoria y episódica, y por lo general no se suprime con dexametasona. En los carcinomas suprarrenales es frecuente la sobreproducción de precursores andrógenos, lo cual resulta en hirsutismo y virilización de las mujeres adultas, o de los niños de ambos sexos. Por otra parte, en los adenomas suprarrenales la producción de precursores andrógenos está relativamente limitada. Por tanto, las manifestaciones clínicas de éstos corresponden principalmente a las del exceso de cortisol.

Se desconoce la razón por la cual se desarrollan los adenomas suprarrenales, pero se han encontrado mutaciones activadoras de los receptores para los factores corticotrópicos. Aunque no se han detectado mutaciones estructurales del gen para el receptor de la ACTH, recientemente se ha encontrado que algunos tumores tienen expresión aberrante de los receptores para diversas hormonas (p. ej., receptores del péptido inhibidor gastrointestinal, LH/hCG y de la somatostatina), para neuropéptidos (receptores de la vasopresina serotonina [5-HT] y  $\beta$  adrenérgicos), e incluso para citocinas (receptores de interleucina 1). Por ejemplo, se han identificado pacientes con síndrome de Cushing independiente de ACTH in-

ducido por alimento. En estos pacientes el péptido inhibidor de la hormona gastrointestinal (GIP) estimula la secreción de cortisol a cargo de un adenoma suprarrenal unilateral. La expresión anormal de receptores para el GIP en las células del tumor suprarrenal permite a éstas responder a la ingestión de alimento con un incremento en el cAMP y la subsiguiente producción de cortisol.

#### E. Hiperplasia micronodular bilateral

Disminuyen las concentraciones de la ACTH, y el cortisol no se suprime con grandes dosis de dexametasona.

#### F. Hiperplasia macronodular bilateral

De nuevo, se presentan hipercortisolismo, concentraciones plasmáticas escasas de ACTH, pérdida del ritmo circadiano de la ACTH, y falta de supresión con grandes dosis de dexametasona.

Los pacientes con hiperplasia macronodular bilateral independiente de la ACTH presentan también los receptores suprarrenales anormales mencionados anteriormente, incluyendo los del polipéptido inhibidor gastrointestinal, de la vasopresina, agonistas  $\beta$  adrenérgicos, LH/hCG o serotonina (5-HT).

#### G. Síndrome de Cushing subclínico

Con el uso rutinario de las imágenes por ultrasonido y tomografía computarizada, las masas suprarrenales se detectan cada vez con mayor frecuencia en pacientes asintomáticos. El término "incidentalomas" (se expone después) muestra un porcentaje sustancial y tiene activi-

dad hormonal. De 5 a 20% de ellos produce glucocorticoides. Esta producción autónoma de glucocorticoides sin síntomas ni signos específicos del síndrome de Cushing se conoce como síndrome de Cushing subclínico. Con una prevalencia estimada de 79 casos por cada 100 000 personas, el síndrome subclínico es mucho más frecuente que la forma clásica del padecimiento. Según la cantidad de glucocorticoide que secreta el tumor, el espectro clínico varía desde la atenuación ligera en el ritmo diurno del cortisol hasta la atrofia completa de la glándula suprarrenal contralateral con insuficiencia suprarrenal duradera después de la suprarrenalectomía unilateral.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing (figura 21-11) son consecuencias pronosticables de los efectos fisiológicos del cortisol comentados antes.

El exceso de glucocorticoide da lugar a la intolerancia a la glucosa de varias maneras. Primera, el exceso de cortisol promueve la síntesis de glucosa en el hígado a partir de los aminoácidos liberados por el catabolismo proteínico. El incremento en la gluconeogénesis hepática ocurre a través de la estimulación de las enzimas glucosa-6-fosfatasa y fosfoenolpiruvato carboxilasa. Segunda, se presenta un incremento en las síntesis hepáticas de glucógeno y de cuerpos cetónicos. Tercera, el cortisol antagoniza la acción de la insulina en la utilización periférica de la glucosa, quizá al inhibir la fosforilación de la glucosa. La intolerancia a la glucosa y la hiperglucemia se manifiestan por la sed y la poliuria. La diabetes mellitus franca acontece en 10 a 15% de los pacientes con síndrome de Cushing. La diabetes se caracteriza por resistencia a la insulina, cetosis e hiperlipidemia, pero rara vez se presentan acidosis y complicaciones microvasculares.

Con el exceso crónico de cortisol ocurre la emaciación muscular, como consecuencia del excesivo catabolismo proteínico, de la menor síntesis de proteína muscular y de la inducción de resistencia a la insulina en el músculo a través de un defecto posreceptor de la insulina. La debilidad muscular proximal se presenta en 60% de los casos. Esta debilidad por lo general se manifiesta como dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla o de la cama sin utilizar los brazos, o fatiga cuando el paciente se seca o arregla el pelo.

Es probable que la obesidad y la redistribución de la grasa corporal constituyan las características más reconocibles del síndrome de Cushing. A menudo el síntoma inicial corresponde al aumento de peso. La obesidad es central con respeto relativo de las extremidades. La redistribución del tejido adiposo afecta sobre todo la cara, el cuello, el tronco y el abdomen. El engrosamiento de la grasa facial redondea el contorno facial y produce la "cara de luna". El aumento en el tamaño de la grasa dorsocervical ("joroba de búfalo") puede presentarse con el aumento de peso debido a cualquier causa; es más específico del síndrome de Cushing el incremento de los depósitos grasos que llenan y sobresalen por arriba de la fosa supraclavicular. En 50% de los pacientes con síndro-

me de Cushing la deposición central de la grasa resulta en obesidad centrípeta, con un aumento en el índice cintura-cadera ( $> 1.0$  en varones y  $> 0.8$  en mujeres). Esta deposición de la grasa es subcutánea e intraabdominal, más notablemente alrededor de las vísceras, quizá debido a que la grasa intraabdominal parece tener una densidad mayor de receptores de glucocorticoide, que otros tejidos grasos.

Se desconoce la razón de la distribución anormal de la grasa. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de Cushing las concentraciones plasmáticas de leptina se incrementan significativamente en comparación con personas no obesas saludables y con personas obesas con un porcentaje similar de grasa corporal, pero sin trastorno endocrino o metabólico alguno. La leptina, el producto del gen (*ob*) obeso, consiste en un factor de saciedad derivado del adipocito que ayuda a regular el apetito y el peso corporal. Es probable que el incremento en la leptina en los pacientes con síndrome de Cushing resulte de la obesidad visceral. Los glucocorticoides pueden actuar, al menos en parte, sobre el tejido adiposo para incrementar la síntesis y la secreción de la leptina. Es posible que el hipercortisolismo crónico también tenga un efecto indirecto en la vía de la hiperinsulinemia o en la resistencia a la insulina concomitantes.

Considerado el conocimiento de los efectos lipolíticos de los glucocorticoides, parece contradictorio el incremento en la deposición de la grasa producido por el exceso de glucocorticoides. Esto puede explicarse por el incremento en el apetito o por los efectos lipógenos de la hiperinsulinemia producida por el cortisol.

El exceso de glucocorticoides inhibe los fibroblastos y da lugar a las pérdidas de colágeno y tejido conjuntivo. Los resultados consisten en adelgazamiento de la piel, estrías abdominales, fragilidad capilar, mala cicatrización de las heridas y frecuentes infecciones de la piel. La atrofia da origen a una apariencia translúcida de la piel. La atrofia cutánea se aprecia mejor como una ondulación o recubrimiento telar de "papel de cigarrillo" fino de la piel sobre el dorso de la mano o sobre el codo.

En la cara, los corticosteroides producen dermatitis peribucal caracterizada por pápulas foliculares pequeñas en una base eritematosa alrededor de la boca, y una erupción tipo rosácea caracterizada por eritema facial central. Las telangiectasias faciales y la plétora sobre las mejillas pueden resultar de la pérdida de tejido subcutáneo que tiene lugar con el hipercortisolismo. El acné esteroide, caracterizado por numerosas lesiones pustulares que reflejan los efectos androgénicos, o por lesiones papulares que reflejan los efectos de los glucocorticoides, se presenta ocasionalmente en la cara, el tórax o la espalda. La acantosis *nigricans*, una piel aterciopelada oscura y blanda con pliegues finos y papilas, se puede presentar en las regiones intertriginosas como debajo de las mamas y en la ingle, o en los sitios de fricción como el cuello y la línea del cinturón. Se estima que la acantosis *nigricans* resulta de dos cambios en la matriz extracelular de la piel: disminución en la viscosidad producida por las modificaciones en la formación del glucosaminoglucano y la deposición anormal de la matriz extracelular en la papila que protruye a partir de la dermis.

Son notables las estrías de color rojo violáceo que se presentan en 50 a 70% de los pacientes, con mayor frecuencia sobre la pared abdominal, las mamas, las caderas, los muslos y las axilas. Las estrías resultan del incremento en la deposición subcutánea de la grasa, la cual estira la piel y rompe los tejidos subdérmicos. Las estrías están deprimidas debajo de la piel debido a la pérdida del tejido conjuntivo subyacente y son más anchas (a menudo 0.5 a 2 cm) que las estrías de color rosado del embarazo o del aumento rápido de peso. Las equimosis fáciles acontecen en 40% de los casos. Las equimosis tienen lugar después de un traumatismo mínimo, lo cual resulta en púrpura. La cicatrización de las heridas se retarda, y las incisiones quirúrgicas algunas veces presentan dehiscencia. Son frecuentes las infecciones micóticas de la piel y de las mucosas; entre ellas se incluyen la tiña versicolor, la dermatitis seborreica, la onicomycosis y la candidiasis bucal.

La hiperpigmentación de la piel en el síndrome de ACTH ectópica tiene lugar debido al notable incremento en la concentración circulante de la ACTH, la cual tiene alguna actividad similar a la hormona estimulante del melanocito (MSH). Sin embargo, la hiperpigmentación no es común en la enfermedad de Cushing o en los tumores suprarrenales, excepto después de la suprarrenalectomía total (síndrome de Nelson).

En aproximadamente 80% de las pacientes el hirsutismo resultante del incremento en la secreción de los andrógenos suprarrenales se presenta en la cara, el abdomen, las mamas, el tórax y la parte superior de los muslos. Con frecuencia el acné acompaña al hirsutismo.

Aunque no se comprende bien la función fisiológica de los glucocorticoides en los metabolismos del  $\text{Ca}^{2+}$  y del hueso, la producción excesiva de glucocorticoides inhibe la formación ósea y acelera la resorción ósea (capítulo 17). Los glucocorticoides inhiben directamente la formación ósea al disminuir la proliferación celular y la síntesis de RNA, proteína, colágeno y ácido hialurónico. Los glucocorticoides disminuyen la tasa de producción de osteoclastos a partir de las células progenitoras en el hueso. Estimulan directamente a los osteoclastos y dan lugar a osteólisis y aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina. Potencian las acciones de la PTH y de la  $1,25\text{-(OH)}_2$  vitamina D en el hueso.

Además, el exceso de glucocorticoides disminuye la absorción intestinal del  $\text{Ca}^{2+}$ , e incrementa la excreción urinaria de éste (hipercalcúria), lo cual resulta en un balance negativo del  $\text{Ca}^{2+}$ . Los glucocorticoides deterioran la absorción intestinal y la resorción tubular del  $\text{Ca}^{2+}$  al inhibir los efectos de la vitamina D sobre el intestino y los túbulos renales, y al inhibir la hidroxilación de la vitamina D en el hígado. Ocurre un incremento secundario en la secreción de la PTH, el cual acelera la resorción ósea.

Como resultado de la hipercalcúria se presentan cálculos renales en aproximadamente 15% de los pacientes. Tales pacientes pueden presentarse con cólico renal. Los glucocorticoides también disminuyen la resorción en el túbulo renal de fosfato, lo cual da origen a fosfatúria y disminución de las concentraciones séricas del fósforo.

La combinación de menor formación ósea y mayor resorción ósea al final dan lugar a la pérdida generalizada de la masa ósea (osteoporosis) y a un incremento en el riesgo de fractura ósea. La osteoporosis se presenta en la mayoría de los pacientes; el dolor de espalda constituye la queja inicial en 58% de los casos. La radiografía con frecuencia demuestra fracturas vertebrales por compresión (16 a 22% de los casos), fracturas costales y, algunas veces, fracturas múltiples por fatiga. Por razones desconocidas, con los corticosteroides exógenos algunas veces se presenta (iatrógena) la necrosis avascular (aséptica) del hueso (por lo general del fémur o del húmero), pero ésta se presenta rara vez con la hipercortisolemia endógena.

El exceso de glucocorticoides modifica la respuesta inflamatoria normal a la infección o a la lesión mediante varios mecanismos. Los glucocorticoides inhiben la acción de la fosfolipasa  $\text{A}_2$  para liberar ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos tisulares, y de esta manera disminuyen la formación de leucotrienos, los cuales constituyen poderosos mediadores de la inflamación; también disminuyen las formaciones de tromboxanos, prostaglandinas y prostaciclina. Estabilizan las membranas lisosómicas al inhibir la liberación de interleucina 1 (pirógeno endógeno) a partir de los granulocitos. Suprimen la formación de anticuerpo e inhiben la acumulación y la migración de los neutrófilos polimorfonucleares en y hacia los sitios de inflamación. Inhiben la actividad fibroblástica, con lo cual evitan la contención de las infecciones bacterianas y de otro tipo. Además, disminuyen la tumefacción local e impiden los efectos sistémicos de las toxinas bacterianas. En el síndrome de Cushing también se puede afectar adversamente la inmunidad mediada por células como consecuencia de la disregulación inmunitaria. Los pacientes con hipercortisolemia presentan una disminución en los linfocitos T CD4, un incremento en los linfocitos T CD8, y una disminución en la actividad de las células NK.

El exceso de glucocorticoides también suprime las manifestaciones de los trastornos alérgicos debidos a la liberación de histamina a partir de los tejidos.

En aproximadamente 75 a 85% de los pacientes con síndrome de Cushing espontáneo se presenta hipertensión. No está esclarecida la patogénesis exacta de la hipertensión. Puede vincularse con las retenciones de sal y agua por los efectos mineralocorticoides del exceso de glucocorticoides. Desde otro punto de vista también puede deberse al incremento en la secreción del angiotensinógeno. Si bien en el síndrome de Cushing por lo general la actividad de la renina plasmática es normal o suprimida, las concentraciones de la angiotensina se incrementan alrededor de dos veces lo normal como consecuencia del efecto directo de los glucocorticoides sobre la síntesis hepática de la angiotensina; y las concentraciones de la angiotensina II se incrementan aproximadamente 40%. La administración a los pacientes con síndrome de Cushing del antagonista de la angiotensina II saralasin produce una disminución inmediata de 8 a 10 mm Hg en las presiones sistólica y diastólica. Los estudios en animales de experimentación han demostrado



que los glucocorticoides tienen efectos permisivos sobre el tono vascular mediante diversos mecanismos. Algunos de éstos involucran las células del músculo liso vascular e incluyen un incremento en la secreción del vasoconstrictor endotelina, incrementos en la captación del  $\text{Ca}^{2+}$  y en el enlace de los antagonistas del canal de  $\text{Ca}^{2+}$ , y un incremento en los receptores  $\alpha_{1B}$  adrenérgicos. Además, los glucocorticoides producen una disminución en la formación del cGMP mediada por el péptido natriurético auricular, lo cual disminuye la vasodilatación a cargo del ANF. Los glucocorticoides inhiben la óxido nítrico sintasa en las células endoteliales vasculares, lo cual predispone a la vasoconstricción. También sensibilizan las arteriolas a los efectos vasopresores de las catecolaminas.

En el síndrome de Cushing con frecuencia se presenta la disfunción gonádica como resultado de los incrementos en las secreciones de andrógenos suprarrenales (en las mujeres) y del cortisol (en varones y mujeres). Los andrógenos pueden producir hirsutismo, acné, amenorrea y esterilidad en las mujeres premenopáusicas. Al parecer el hipercortisolismo afecta el generador hipotalámico del pulso de la GnRH para inhibir las pulsaciones normales de la LH y de la FSH, así como la capacidad de respuesta hipofisaria a la GnRH. Por tanto, las concentraciones grandes de cortisol pueden suprimir la secreción hipofisaria de la LH. En las mujeres esto resulta en irregularidades menstruales, las cuales incluyen la amenorrea, la oligomenorrea o la polimenorrea. En los varones el resultado consiste en la disminución en la secreción de la testosterona a cargo de los testículos, la cual no se compensa con el incremento en la secreción de los débiles andrógenos suprarrenales. Aparecen disminución de la libido, pérdida del pelo corporal, testículos pequeños y blandos y disfunción eréctil.

El exceso de glucocorticoides con frecuencia produce síntomas mentales, entre los que se incluyen euforia, aumento del apetito, irritabilidad, labilidad emocional y disminución de la libido. Muchos pacientes presentan deterioro de la función cognitiva con mala concentración y mala memoria; y trastornos del sueño, con disminución del sueño MOR y despertar matutino temprano. El exceso de glucocorticoides también acelera el ritmo electroencefalográfico básico. En 51 a 81% de los pacientes con síndrome de Cushing tiene lugar la afección psiquiátrica importante; sobre todo depresión, pero también ansiedad, psicosis con ideas delirantes o alucinaciones, paranoia y conducta hiperkinética (incluso maniaca). No se comprende bien la patogénesis de estos efectos en el SNC.

El exceso de glucocorticoides inhibe el crecimiento en los niños, en parte como consecuencia de la inhibición directa de las células óseas, y en parte mediante las disminuciones en las secreciones de la hormona del crecimiento y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), y la generación de la somatomedina. Los glucocorticoides también suprimen el crecimiento al producir efectos directos sobre la placa del crecimiento, los cuales incluyen la inhibición en la producción de mucopolisacárido y resultan en disminución de la matriz ósea cartilaginosa y proliferación epifisaria.

Con el hipercortisolismo de larga duración puede haber incrementos de leve a moderado en la presión intraocular y glaucoma, quizá vinculados con la tumefacción de las tiras de colágeno en la malla trabecular, lo cual interfiere con el drenaje del humor acuoso. Pueden desarrollarse cataratas subcapsulares posteriores. Aproximadamente 50% de los pacientes desarrollará exoftalmos, el cual a menudo cursa asintomático. En 40% de los pacientes con macroadenomas hipofisarios tienen lugar defectos del campo visual relacionados con la presión sobre el quiasma óptico; en los microadenomas no se presentan defectos del campo visual.

En el síndrome de Cushing las pruebas de laboratorio sistemáticas por lo general demuestran hemoglobina, hematocrito y cifra eritrocitaria superiores a lo normal. La policitemia secundaria a un exceso de andrógeno se presenta rara vez. La cifra de leucocitos totales es normal; sin embargo, los porcentajes y las cifras absolutas de linfocitos y eosinófilos no.

Los electrolitos séricos por lo general son normales. En los pacientes con síndrome de ACTH ectópica o carcinoma corticosuprarrenal algunas veces se presenta una alcalosis metabólica hipopotasémica como resultado de la hipersecreción de los mineralocorticoides. La hiperglucemia en ayuno se demuestra en aproximadamente 10 a 15% de los pacientes; más frecuentes resultan la hiperglucemia posprandial y la glucosuria. La mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing tienen hiperinsulinemia secundaria y pruebas de tolerancia a la glucosa anormales. Por lo general es normal el  $\text{Ca}^{2+}$  sérico; el fósforo sérico está normal o ligeramente disminuido. En 40% de los casos se demuestra hipercalcemia.

Las radiografías sistemáticas pueden demostrar la cardiomegalia debida a la cardiopatía hipertensiva o aterosclerótica, las fracturas vertebrales por compresión, las fracturas costales y los cálculos renales.

El ECG puede demostrar hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por la hipertensión, isquemia, o cambios en la onda ST-T por trastornos electrolíticos (p. ej., aplanamiento de las ondas T por la hipopotasemia). Los pacientes con síndrome de Cushing subclínico carecen de los estigmas clásicos del hipercortisolismo, pero a menudo tienen obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2.

## Diagnóstico

La sospecha de hipercortisolismo puede abordarse de diferentes maneras (figura 21-14). Las recomendaciones actuales implican un abordaje escalonado a la evaluación diagnóstica. El primer paso es demostrar la hipercortisolismo patológica y confirmar el diagnóstico de síndrome de Cushing. El segundo paso es distinguir la enfermedad independiente de ACTH de la dependiente de ACTH, seguido por imágenes suprarrenales. El paso final, para pacientes con enfermedad dependiente de ACTH, es determinar la localización anatómica de la fuente de ACTH, por medio de los IRM, o si hay un equívoco, por muestras del seno pétreo inferior (MSPI) o muestras del seno cavernoso (MSC).

La medición del cortisol libre en una muestra de orina de 24 h colectada en el paciente ambulatorio demuestra la excreción excesiva de cortisol (concentraciones de cortisol libre urinario en 24 h > 150 µg/24 h). Los valores del cortisol libre urinario rara vez son normales en el síndrome de Cushing. La medición del cortisol libre urinario constituye la prueba más sensible y específica para detectar y confirmar la presencia de síndrome de Cushing.

La realización de una prueba de supresión (toda la noche) con 1 mg de dexametasona demostrará la falta de la supresión del cortisol suprarrenal por el corticosteroide exógeno (dexametasona). La prueba de supresión nocturna con dexametasona se lleva al cabo con la administración de 1 mg de dexametasona a las 23:00 h y la determinación de la concentración plasmática del cortisol a las 08:00 h de la mañana siguiente. En las personas normales la dexametasona suprime el brote matutino temprano del cortisol y resultan concentraciones plasmáticas de éste < 5 µg/dL (0.14 µmol/L); en el síndrome de Cushing, la secreción del cortisol no se suprime hasta tal grado y los valores son > 10 µg/dL (0.28 µmol/L).

Con una prueba normal de supresión nocturna por dexametasona el diagnóstico es muy improbable; si el cortisol libre urinario también es normal se excluye el síndrome de Cushing. Con ambas pruebas anormales se demuestra hipercortisolismo, y puede considerarse el diagnóstico de síndrome de Cushing siempre y cuando se excluyan las siguientes situaciones (padecimiento agudo o crónico, obesidad, estados hiperestrogénicos, fármacos, alcoholismo y depresión) causantes de falsas positivas (síndrome de pseudo-Cushing). La prueba de la CRH constituye un adyuvante útil en los pacientes con concentraciones urinarias de cortisol en el límite superior debidas a un probable estado pseudo-Cushing.

En los pacientes con resultados ambiguos o limítrofes a menudo se realiza una prueba de supresión de dos días con dexametasona de poca dosis (0.5 mg cada 6 h hasta completar 8 dosis). Las respuestas normales a esta prueba excluyen el diagnóstico de síndrome de Cushing. Las respuestas normales consisten en un cortisol plasmático a las 08:00 h menor de 5 µg/dL (138 nmol/L); un cortisol libre urinario de 24 h menor de 10 µg/24 h (< 28 µmol/24 h); y una concentración urinaria de 17-hidroxicorticosteroide menor de 2.5 mg/24 h (6.9 µmol/24 h) o 1 mg/g de creatinina (0.3 mmol/mol de creatinina).

La confirmación del diagnóstico de síndrome de Cushing requiere la medición de la concentración plasmática de la ACTH y una prueba de supresión con dexametasona a grandes dosis (figura 21-14). El análisis de la concentración plasmática de la ACTH ayuda a diferenciar las causas del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, de las independientes de ésta. La prueba de supresión con dexametasona a grandes dosis tiene utilidad para diferenciar la secreción hipofisaria de la secreción ectópica de ACTH. Estas pruebas van seguidas por procedimientos de imagenografía (p. ej., TC de corte delgado o IRM) para determinar la localización del tumor hipofisario, suprarrenal, pulmonar o de otro tipo probable.

Con los carcinomas suprarrenales, la TC muestra casi siempre una masa suprarrenal no homogénea con márgenes irregulares y un contraste variable en el aumento de los componentes sólidos. Las IRM también pueden detectar estos tumores y valorar la invasión dentro de los grandes vasos.

### MASA SUPRARRENAL CLÍNICAMENTE NO APARENTE (INCIDENTALOMA)

Las masas suprarrenales son comunes. Los estudios habituales de necropsias encuentran una masa suprarrenal en por lo menos 3% de las personas mayor parte de 50 años. La mayoría de ellos no son una amenaza para la salud, pero una pequeña proporción causa problemas endocrinológicos. Aproximadamente 1 en 400 tumores suprarrenales es maligno.

Algunos tumores suprarrenales (incidentalomas) son masas clínicamente no aparentes que se descubrieron de manera incidental en el curso de unas pruebas diagnósticas o de tratamiento para las enfermedades clínicas (excluyendo a pacientes a los que se realizaban imágenes para cáncer). La prevalencia estimada del incidentaloma varía de 0.1% de los pacientes con detección rutinaria con ultrasonografía, a 0.42% de los pacientes que estaba siendo evaluado por enfermedades no endocrinológicas, hasta 4.3% de los pacientes con un diagnóstico previo de cáncer. La prevalencia se eleva con la edad desde < 1% para personas mayores de 30 años hasta 7% en aquellas de 70 años o más.

Patológicamente, las masas suprarrenales no aparentes en forma clínica, pueden ser benignas (adenomas, algunos feocromocitomas, mielolipomas, ganglioneuromas, quistes suprarrenales, hematomas), o malignas (carcinomas suprarrenocorticales, algunos feocromocitomas, metástasis de otros cánceres). El carcinoma suprarrenocortical ocurre con una prevalencia estimada de 4 a 12 por cada 1 000 000 de personas. Es más probable un carcinoma suprarrenocortical si el tumor suprarrenal es grande, siendo causante de 2% de tumores ≤ 4 cm, 6% de tumores de 4.1 a 6 cm y 35% de tumores > 6 cm.

La evaluación diagnóstica casi siempre es llevada a cabo para determinar si la lesión es hormonalmente activa o sin funcionamiento, y si es probable que sea maligna o benigna.

En pacientes no seleccionados y en aquellos sin síntomas endocrinológicos, la mayor parte de los incidentalomas suprarrenales (> 70%) son tumores sin funcionamiento. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes tiene sobreproducción hormonal subclínica; tales pacientes pueden estar en riesgo de trastornos metabólicos o cardiovasculares. La sobreproducción de cortisol (~ 5 a 10%) es más común, algunas veces llamada síndrome subclínico de Cushing. El exceso de catecolaminas de los feocromocitomas, de aldosterona de los adenomas y de hormona del sexo de tumores feminizantes o virilizantes, son menos comunes. Los expertos recomiendan que a todos los pacientes se les realice la prueba de supresión de 1 mg de dexametasona y la medición de plasma (o

urinario) libre de metanefrinas, y los pacientes hipertensos deben tener determinaciones de potasio sérico y la relación entre la concentración de aldosterona plasmática-renina plasmática.

Los pacientes con hipersecreción glucocorticoide autónoma subclínica pueden evolucionar para desarrollar trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina o síndrome de Cushing totalmente desarrollado.

El tamaño y apariencia de la masa en la TC o en las IRM puede ayudar a distinguir tumores malignos de los benignos. Por ejemplo, > 60% de los incidentalomas de menos de 4 cm son adenomas benignos y < 2% son carcinomas suprarrenocorticales. En contraste, para lesiones mayores de 6 cm, 25% son carcinomas y < 15% son adenomas benignos. Además, si un rastreo con TC revela una masa homogénea con bordes uniformes con un valor bajo en una medida estandarizada de absorción de rayos X (valor de atenuación de TC de < 10 unidades Hounsfield [UH]), quizá la masa sea un adenoma benigno. La utilidad de la escintigrafía por radionúclidos y el rastreo con la tomografía por emisión de positrones no está aclarada. La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por TC puede ser útil en el diagnóstico de pacientes con un historial de cáncer y una masa suprarrenal heterogénea con un valor de atenuación de TC elevado de > 20 UH.

Se recomienda en forma habitual la cirugía (suprarrenalectomía abierta o laparoscópica) para pacientes con incidentalomas unilaterales encontrados en el historial, el examen físico y los estudios de laboratorio, que tienen síntomas, signos y evidencia bioquímica de excesos glucocorticoides, mineralocorticoides, catecolamina u hormona sexual. También se recomienda la cirugía para todos los pacientes con evidencia bioquímica de feocromocitomas, sintomáticos o no. El manejo de pacientes con adenomas corticales suprarrenales con hiperfuncionamiento subclínico es más controversial; se usan abordajes tanto quirúrgicos como no quirúrgicos. Los pacientes con tumores > 6 cm de diámetro son tratados quirúrgicamente, en tanto que aquellos con tumores < 4 cm de diámetro a menudo se les realiza sólo un seguimiento periódico. Para los que tienen tumores de 4 a 6 cm de diámetro, se consideran otros criterios (p. ej., homogeneidad, atenuación de TC, índice de crecimiento), al tomar una decisión. El seguimiento recomendado consiste en un segundo estudio de imagenología 6 a 12 meses después y estudios endocrinológicos de seguimiento para excluir la hipersecreción hormonal durante por lo menos cuatro años. No se recomienda seguimiento adicional para pacientes con tumores sin secreción que permanezcan estables en tamaño. El seguimiento de pacientes con masas sin funcionamiento muestra que la mayor parte de los incidentalomas permanece con un tamaño estable; alrededor de 5 a 25% de aumento en tamaño de  $\geq 1$  cm, y disminución en tamaño de 3 a 4%. Finalmente,  $\leq 20\%$  de los tumores sin funcionamiento desarrollan sobreproducción de hormona (por lo común, cortisol, rara vez catecolamina o aldosterona, hipersecreción) cuando se les da seguimiento hasta por 10 años. Los tumores  $\geq 3$  cm tienen mayor probabilidad de desarrollar hiperfunción que las masas más pequeñas.



## AUTOEVALUACIÓN

12. ¿Cuáles son los síntomas y los signos del exceso en cada clase de esteroides suprarrenales?
13. ¿Cuáles son las causas principales del síndrome de Cushing?
14. ¿En qué consiste la modificación en la regulación de la secreción de glucocorticoides en los pacientes con enfermedad de Cushing? ¿Con secreción ectópica de la ACTH? ¿Con tumores suprarrenales autónomos?
15. ¿Cuáles son los síntomas y los signos del exceso de glucocorticoides?
16. Mencionar algunas maneras diferentes de hacer el diagnóstico de la enfermedad de Cushing en un paciente con síntomas y signos sugerentes.

## INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

La insuficiencia corticosuprarrenal generalmente se presenta como consecuencia de la destrucción o de la disfunción de la corteza suprarrenal (insuficiencia corticosuprarrenal primaria), o debida a la secreción insuficiente de la ACTH hipofisaria (insuficiencia corticosuprarrenal secundaria). Sin embargo, los defectos congénitos en cualquiera de las diversas enzimas, los cuales se presentan como "errores innatos del metabolismo", pueden dar lugar a la secreción insuficiente del cortisol. Las insuficiencias enzimáticas también pueden resultar del tratamiento con diversos fármacos, como la metirapona, la anfenona y el mitotano.

En el cuadro 21-4 se muestran las causas de la insuficiencia corticosuprarrenal. No importa cuál sea el origen, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal son una consecuencia de la deficiencia de cortisol, aldosterona y (en las mujeres) esteroides andrógenos.

### Etiología

#### A. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria

La insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad de Addison) con mayor frecuencia se debe a la destrucción autoinmunitaria de la corteza suprarrenal (aproximadamente 80% de los casos). En el pasado la causa más frecuente fue la tuberculosis con afección de las suprarrenales, pero en la actualidad aporta alrededor de 20% de los casos. Las causas menos frecuentes incluyen otras enfermedades granulomatosas como la histoplasmosis, la hemorragia o el infarto suprarrenal, el carcinoma metastásico y la suprarrenalitis relacionada con SIDA (citomegalovirus).

La insuficiencia corticosuprarrenal es infrecuente con tasas de prevalencia informadas de 39 a 60 casos por 1 000 000 de habitantes. Sin embargo, conforme se incrementa la cantidad de pacientes con SIDA y los pacientes con cáncer viven más, se pueden presentar más

### Cuadro 21-4. Causas de insuficiencia corticosuprarrenal<sup>1</sup>

#### Insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad de Addison)

Autoinmunitaria (aproximadamente 80%)  
 Tuberculosis  
 Hemorragia e infarto suprarrenales  
 Histoplasmosis y otras infecciones granulomatosas  
 Carcinoma metastático y linfoma (no Hodgkin)  
 Infecciones oportunistas relacionadas con SIDA y el VIH  
 Amiloidosis  
 Sarcoidosis  
 Hemocromatosis  
 Radioterapia  
 Síndrome antifosfolípidos  
 Suprarrenalectomía quirúrgica  
 Inhibidores enzimáticos (metirapona, aminoglutetimida, trilostano, ketoconazol)  
 Citotóxicos y quimioterapéuticos (mitotano, megestrol)  
 Defectos congénitos (adrenoleucodistrofia ligada a X, defectos enzimáticos, hipoplasia suprarrenal, deficiencia familiar de glucocorticoides)

#### Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Tratamiento crónico con glucocorticoides exógenos  
 Tumor hipofisario  
 Tumor hipotalámico  
 Insuficiencia aislada adquirida de CRH hipotalámica

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Greenspan FS, Strewler GJ (editores): *Basic and Clinical Endocrinology*, 5th ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange. Derechos reservados 1997 por The McGraw-Hill Companies Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

casos de insuficiencia corticosuprarrenal. La enfermedad de Addison es más frecuente en las mujeres, con un índice mujer:varón de 1.25:1. Por lo general se presenta entre el tercer y quinto decenios de la vida.

## 1. INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL AUTOINMUNITARIA

Se estima que la destrucción autoinmunitaria de la suprarrenal se relaciona con la generación de anticuerpos antisuprarrenales. Los autoanticuerpos suprarrenales circulantes se pueden detectar en más de 80% de los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria, ya sea aislada o concomitante con síndromes poliglandulares autoinmunitarios tipo 1 o tipo 2 (véase adelante). Estos anticuerpos son de dos tipos: anticuerpos a la corteza suprarrenal (ACA) y anticuerpos a la enzima esteroide 21-hidroxilasa (citocromo P450c21). Estos últimos anticuerpos inhiben la capacidad de la 21-hidroxilasa para convertir la progesterona en desoxicorticosterona (figura 21-3), y contribuyen potencialmente al inicio de la insuficiencia corticosuprarrenal. Los anticuerpos a la

21-hidroxilasa son muy específicos de la enfermedad de Addison. Estos anticuerpos también constituyen importantes pronosticadores del desarrollo subsiguiente de una insuficiencia corticosuprarrenal en los pacientes asintomáticos. Cuando están presentes los autoanticuerpos suprarrenales, 41% de pacientes desarrolla insuficiencia suprarrenal dentro de los tres años siguientes. Los investigadores han encontrado que la detección de tales anticuerpos a la corteza suprarrenal o a la 21-hidroxilasa se vincula con la evolución a enfermedad de Addison franca en 21%, y a hiposuprarrenalismo subclínico en 29% de los adultos con otros trastornos autoinmunitarios específicos de órgano (p. ej., insuficiencia ovárica prematura). En los niños el riesgo es incluso mayor: la detección de los autoanticuerpos suprarrenales se vinculó con un riesgo de 90% de desarrollo de enfermedad de Addison franca y un riesgo de 10% de hiposuprarrenalismo subclínico en niños con otras enfermedades autoinmunitarias de órgano específico (p. ej., hipoparatiroidismo). En pacientes con insuficiencia suprarrenal subclínica y autoanticuerpos positivos contra ACA y 21-hidroxilasa, el tratamiento con corticosteroides puede conducir a la desaparición de los autoanticuerpos con recuperación de la función suprarrenal normal.

En los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria también se encuentran con frecuencia anticuerpos a otros antígenos tisulares. Los anticuerpos tiroideos se han encontrado en 45%, los anticuerpos a las células parietales gástricas en 30%, los anticuerpos al factor intrínseco en 9%, los anticuerpos paratiroides en 26%, los anticuerpos gonádicos en 17% y los anticuerpos a la célula del islote en 8%.

Por tanto, no es de sorprender que la insuficiencia corticosuprarrenal frecuentemente se acompañe con otros trastornos endocrinos autoinmunitarios. Se han descrito dos síndromes poliglandulares diferentes que afectan las suprarrenales. El síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1 (SPA-1) consiste en un trastorno infrecuente autosómico recesivo no vinculado con HLA e inicio en la infancia. El diagnóstico requiere al menos de dos de los siguientes: insuficiencia suprarrenal, hipoparatiroidismo y candidiasis mucocutánea. Otros trastornos endocrinos que a veces se acompañan con insuficiencia corticosuprarrenal autoinmunitaria incluyen la insuficiencia gonádica y la diabetes mellitus tipo 1. También se presenta una mayor incidencia de otros trastornos inmunitarios no endocrinos, los cuales incluyen alopecia, vitiligo, anemia perniciosa, hepatitis crónica y malabsorción gastrointestinal. La patogénesis autoinmunitaria de este padecimiento involucra la formación de anticuerpos contra la enzima que escinde la cadena lateral del colesterol en el citocromo P450 (P450-scc). Esta enzima convierte el colesterol en pregnenolona, una etapa inicial en la síntesis del cortisol (figura 21-3). La P450-scc se presenta en las suprarrenales y en las gónadas, pero no en otros tejidos involucrados en el SPA-1.

El síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 2 (SPA-2) consiste en insuficiencia suprarrenal, tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus tipo 1. Se asocia con los haplotipos HLA-B8 (DW3) y HLA-DR3. La pato-

génesis de este síndrome involucra la formación de anticuerpo contra la enzima 21-OH mencionada antes. El autoanticuerpo contra la 21-hidroxilasa no explica los autoanticuerpos contra los otros tejidos.

El síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 3 (SPA-3) consiste en enfermedad tiroidea autoinmunitaria más diabetes mellitus tipo 1, sin insuficiencia suprarrenal. Desde el punto de vista histopatológico las suprarrenales son pequeñas y atróficas con engrosamiento de la cápsula. Se presenta una intensa infiltración linfocitaria de la corteza suprarrenal. Las células corticales están ausentes o degeneradas y rodeadas por estroma fibroso y linfocitos. Se conserva la médula suprarrenal.

## 2. TUBERCULOSIS SUPRARRENAL

La tuberculosis produce insuficiencia suprarrenal por la destrucción total, o casi completa, de ambas suprarrenales. Tal destrucción por lo general acontece de manera gradual y produce un cuadro de insuficiencia suprarrenal crónica. La tuberculosis suprarrenal suele resultar de la diseminación hematogena de la infección tuberculosa sistémica (pulmón, vías gastrointestinales o riñón) hacia la corteza suprarrenal. Histopatológicamente la suprarrenal se sustituye con necrosis caseosa; se destruyen los tejidos cortical y medular. La calcificación de las suprarrenales se puede detectar radiológicamente en alrededor de 50% de los casos.

## 3. HEMORRAGIA SUPRARRENAL BILATERAL

La hemorragia suprarrenal bilateral da lugar a la destrucción rápida de las glándulas y precipita la insuficiencia de éstas. En los niños la hemorragia por lo general se relaciona con la septicemia meningocócica fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) o con la septicemia por pseudomonas. En 33% de los casos en los adultos, la hemorragia se relaciona con el tratamiento anticoagulante de otros trastornos. Otras causas en los adultos incluyen sepsis, trastornos de la coagulación, trombosis de la vena suprarrenal, metástasis suprarrenales, choque traumático, quemaduras intensas, cirugía abdominal y complicaciones obstétricas.

Desde el punto de vista histopatológico las suprarrenales a menudo están masivamente aumentadas de tamaño. La corteza interna y la médula están casi por completo sustituidas con hematomas. Existe necrosis isquémica de la corteza externa y sólo sobrevive un delgado borde de las células subcapsulares. A menudo se presenta trombosis de la vena suprarrenal.

Se estima que la patogénesis de la insuficiencia suprarrenal se relaciona con un incremento en las concentraciones de la ACTH inducido por el estrés, el cual aumenta notablemente el flujo sanguíneo hasta el grado en que excede la capacidad del drenaje venoso suprarrenal. En seguida la trombosis puede dar lugar a la hemo-

rragia. En los pacientes supervivientes los hematomas pueden calcificar más tarde.

## 4. METÁSTASIS SUPRARRENALES

Las metástasis hacia las suprarrenales acontecen con frecuencia provenientes de carcinomas pulmonares, mamarrios o gástricos, de melanoma, linfoma y de muchas otras neoplasias. Sin embargo, la enfermedad metastásica raramente produce insuficiencia suprarrenal, ya que debe destruirse más de 90% de la suprarrenal antes de que se desarrolle la insuficiencia suprarrenal franca. En el examen histopatológico a menudo las suprarrenales están masivamente aumentadas de tamaño.

## 5. INSUFICIENCIA SUPRARRENAL RELACIONADA CON SIDA

La insuficiencia suprarrenal en el SIDA por lo general se presenta en las etapas tardías de la infección por el VIH. La suprarrenal con frecuencia se afecta por las infecciones oportunistas (en especial citomegalovirus, y diseminaciones de *Mycobacterium avium-intracellulare*, de *M. tuberculosis*, de *Cryptococcus neoformans*, de *Pneumocystis jirovecii* y de *Toxoplasma gondii*) o por neoplasias como el sarcoma de Kaposi. Aunque la afección de las suprarrenales es frecuente desde el punto de vista histopatológico, la insuficiencia suprarrenal clínica es infrecuente. Más de 50% de los pacientes con SIDA tiene suprarrenalitis necrosante (con mayor frecuencia debida a la infección por CMV), pero está limitada a menos de 50 a 70% de la glándula. Debido a que la insuficiencia suprarrenal no se presenta hasta que se destruye más de 90% de la glándula, la insuficiencia suprarrenal clínica tiene lugar en menos de 5% de los pacientes con SIDA.

Además, los medicamentos utilizados por los pacientes con SIDA pueden modificar la secreción y el metabolismo de los esteroides. El ketoconazol interfiere con la síntesis de esteroides a cargo de las suprarrenales y las gónadas. La rifampicina, la fenitoína y los opiáceos incrementan el metabolismo de los esteroides.

Finalmente, varias citocinas (incluso el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ] y el interferón) liberados por los macrófagos en el SIDA pueden inhibir el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

A todos los pacientes con SIDA se les debe considerar con riesgo elevado de insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Como los pacientes con SIDA viven más tiempo debido al tratamiento mejorado, las anomalías subclínicas pueden evolucionar a insuficiencia suprarrenal clínicamente significativa.

Los investigadores han demostrado que en la insuficiencia suprarrenal vinculada con el SIDA se produce una desviación en las producciones de mineralocorticoides y de andrógeno a la producción de glucocorticoides, quizá en respuesta al estrés del padecimiento avanzado. Sin embargo, la hiponatremia presente a menudo en los pacientes con SIDA con mayor frecuencia se debe al sín-

rome de secreción inapropiada de la ADH (vasopresina) más que a la insuficiencia suprarrenal.

### 6. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDOS

La insuficiencia suprarrenal primaria algunas veces se debe al síndrome antifosfolípidos (aborto espontáneo recidivante, oclusión cerebrovascular, trombosis arterial y venosa múltiple y trombocitopenia; acompañados y quizá producidos por anticuerpos antifosfolípidos circulantes). Se asocia con los haplotipos HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DR3. En este síndrome, el anticuerpo antifosfolípidos (también conocido como anticoagulante lipico) y la trombocitopenia constituyen las causas de la trombosis o de la hemorragia suprarrenales. Los expertos recomiendan el rastreo para anticuerpos antifosfolípidos en todos los casos de hemorragia suprarrenal o infarto. Además, el rastreo para insuficiencia suprarrenal está indicado en cualquier paciente con anticuerpo positivo para antifosfolípidos que se queje de síntomas como hipertermia, debilidad, astenia, náuseas o vómito, o dolor abdominal.

### 7. INSENSIBILIDAD HEREDITARIA A LA ACTH

Los síndromes de insensibilidad hereditaria a la ACTH son un grupo de enfermedades raras en las que la resistencia a ésta es el único dato o se acompaña de otros síntomas. Hay dos trastornos autosómicos recesivos, la deficiencia familiar de glucocorticoides y el síndrome de la triple A (insuficiencia suprarrenal, ausencia de lágrima, acalasia y diversos síntomas neurológicos). La deficiencia familiar de glucocorticoides produce disminuciones en las secreciones suprarrenales de glucocorticoides y andrógenos, y un incremento en la secreción hipofisaria de la ACTH. Se conserva normal la capacidad de respuesta a la angiotensina II. Los lactantes y los niños pequeños afectados procuran la atención médica como consecuencia de los síntomas de la insuficiencia de cortisol, en especial la hiperpigmentación cutánea, el retardo del crecimiento, la hipoglucemia y las infecciones recidivantes. Los niños mayores pueden manifestar una estatura alta acorde con la edad ósea avanzada. El diagnóstico se sugiere cuando la secreción del cortisol no responde a las estimulaciones endógena o exógena de la ACTH. En el examen histopatológico se observa conservación de la zona glomerulosa, pero con degeneraciones de las zonas fasciculada y reticular.

El síndrome de insensibilidad hereditaria a la ACTH tiene por lo menos tres causas moleculares distintas. En muchos pacientes con deficiencia familiar de glucocorticoides, la resistencia a la ACTH se debe a una de varias mutaciones de sentido anómalo dentro de la región que codifica para el receptor de ACTH (*MC2R*) o por mutaciones en la proteína transportadora de colesterol intracelular, la proteína reguladora aguda esteroideogénica (*STAR*). Algunos casos de deficiencia familiar de glucocorticoide no se relacionan con el locus *MC2R* en el cro-

mosoma 18p11.2, lo que sugiere heterogeneidad genética. Se rastreó el síndrome de triple A y se localizó en un gen del cromosoma 12q13 sin indicación de heterogeneidad genética.

### 8. ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA A X

La adrenoleucodistrofia es un trastorno ligado a X caracterizado por insuficiencia suprarrenal y desmielinización progresiva del sistema nervioso. Se han descrito dos patrones diferentes: adrenoleucodistrofia encefálica y adrenomieloneuropatía. En la adrenoleucodistrofia encefálica la insuficiencia suprarrenal y los síntomas neurológicos se presentan en los niños (inicio entre los 5 y 15 años de edad). Los síntomas neurológicos se deben a la desmielinización del SNC: convulsiones, ceguera cortical, demencia, coma y muerte, a menudo antes de la pubertad. La adrenomieloneuropatía se presenta en los varones jóvenes (inicio entre los 15 y 30 años de edad). La insuficiencia suprarrenal a menudo se acompaña con hipogonadismo. La afección neurológica incluye la desmielinización de la médula espinal y del sistema nervioso periférico (axonopatía con neuropatía periférica sensitiva y motora, disfunción vesical), y algunas veces del SNC (ceguera al color, parálisis espástica).

La patogénesis de ambos tipos de adrenoleucodistrofia involucra la insuficiencia en una enzima peroxisómica, la sintetasa ácido graso de cadena muy larga acil-CoA debida a la mutación del gen para ella, *ABCD1*. Esta enzima normalmente cataliza la conversión de los ácidos grasos de cadena muy larga a cetonas; en ausencia de esta enzima los ácidos grasos de cadena muy larga se acumulan en los ésteres del colesterol circulantes. Se cree que la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga y colesterol esterificado en la glándula suprarrenal es la causa de la muerte celular en la glándula y la insuficiencia suprarrenal. Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes en el gen *ABCD1* defectuoso. La identificación de los heterocigóticos con adrenoleucodistrofia ligada a X puede brindar la oportunidad para prevenir la enfermedad mediante la asesoría genética. Hay que ofrecer pruebas diagnósticas a los familiares con riesgo de pacientes con este padecimiento, incluidos los integrantes de la familia extendida.

### 9. OTROS

La mutación del gen *DAX1* puede causar hipoplasia suprarrenal congénita ligada a X con insuficiencia suprarrenal de inicio tardío e hipogonadismo hipogonadotrópico con oligospermia. La mutación del gen *SF-1* también se asocia con insuficiencia suprarrenal clínica.

#### **B. Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria**

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria resulta con mayor frecuencia de la insuficiencia de la ACTH debida a la terapéutica crónica con glucocorticoide exógeno. Rara vez, la insuficiencia de la ACTH resulta de

tumores hipofisarios o hipotalámicos, o de la insuficiencia aislada de la CRH.

## Fisiopatología

### A. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria

La destrucción corticosuprarrenal gradual, como sucede en las variantes autoinmunitaria, tuberculosa y otras invasoras, resulta inicialmente en una disminución de la reserva suprarrenal de glucocorticoide. La secreción basal del glucocorticoide es normal, pero no se incrementa en respuesta al estrés y a la cirugía; el traumatismo o la infección pueden precipitar una crisis suprarrenal aguda. Con la pérdida subsiguiente de tejido cortical, incluso las secreciones basales de los glucocorticoides y de los mineralocorticoides se torna insuficiente, lo cual da lugar a las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal crónica. La disminución en el cortisol plasmático disminuye la inhibición por retroalimentación de la secreción hipofisaria de la ACTH (figura 21-12), y se incrementa la concentración plasmática de la ACTH (figura 21-15).

La destrucción corticosuprarrenal rápida, como en la septicemia o en la hemorragia suprarrenal, resulta en la pérdida súbita de las secreciones del glucocorticoide y del mineralocorticoide, lo cual da lugar a la crisis suprarrenal aguda.

### B. Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

La insuficiencia corticosuprarrenal secundaria se presenta cuando se administran grandes dosis de glucocorticoides, por los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de

éstos, en el tratamiento del asma, la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa y otras enfermedades. Si tal tratamiento se extiende más de 4 a 5 semanas produce supresiones prolongadas de la CRH y la ACTH, y en la secreción endógena del cortisol (figura 21-12). Si el tratamiento esteroide se interrumpe de súbito, el hipotálamo y la hipófisis son incapaces de responder de manera normal a la disminución en la concentración del glucocorticoide circulante. El paciente puede desarrollar síntomas y signos de insuficiencia corticosuprarrenal crónica o, si se somete a estrés, crisis suprarrenal aguda. La supresión prolongada del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se puede evitar con la utilización, siempre que sea posible, de regímenes de días alternos en el empleo de esteroides.

La deficiencia de la ACTH constituye el problema principal en la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria. La insuficiencia de la ACTH da lugar a disminuciones en las secreciones de cortisol y andrógeno suprarrenal, pero la secreción de la aldosterona suele conservarse normal. En las etapas tempranas se presenta una disminución en la reserva hipofisaria de ACTH. Las secreciones basales de ACTH y cortisol pueden estar normales, pero no aumentan en respuesta al estrés. Con la evolución, se presentan una pérdida adicional en la secreción de la ACTH, atrofia de la corteza suprarrenal y disminución en la secreción basal del cortisol. En esta etapa existe menor capacidad de respuesta de la ACTH hipofisaria al estrés y del cortisol suprarrenal a la estimulación con ACTH exógena.

## Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia de glucocorticoides consisten en síntomas inespecíficos: debilidad, letargo, fatigabilidad fácil, anorexia, náuseas y en ocasiones vómito. La hipoglucemia se presenta de modo ocasional. En la insuficiencia suprarrenal primaria también se presenta la hiperpigmentación de la piel y las mucosas. En la insuficiencia suprarrenal secundaria no se presenta la hiperpigmentación, pero pueden haber artalgias y las mialgias. En el cuadro 21-5 se listan otras características clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal, y se detallan más adelante.

El deterioro de la gluconeogénesis predispone a la hipoglucemia. La hipoglucemia intensa puede ocurrir de manera espontánea en niños. En los adultos la concentración de la glucosa en sangre es normal, siempre que exista una ingestión adecuada de calorías, pero el ayuno produce hipoglucemia intensa (y potencialmente mortal). En la crisis suprarrenal aguda la fiebre, la infección, o las náuseas y el vómito también pueden provocar la hipoglucemia.

En la insuficiencia suprarrenal primaria la ausencia de cortisol plasmático o una concentración persistentemente escasa de éste resultan en la hipersecreción notable de ACTH a cargo de la hipófisis. Toda vez que la ACTH posee actividad intrínseca de MSH, es posible que tengan lugar diversos cambios pigmentarios. Éstos incluyen la hiperpigmentación generalizada (oscurecimiento difuso de la piel); incremento en la pigmentación

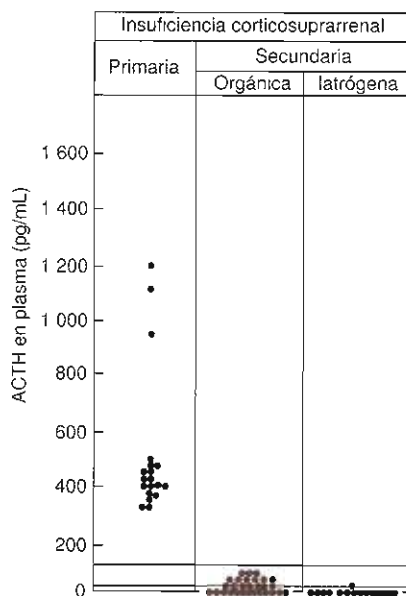


Figura 21-15. Concentraciones plasmáticas basales de ACTH en la insuficiencia corticosuprarrenal primaria y secundaria. (Reproducida con autorización de Irvine WJ, Toft AD, Feek CM: Addison's disease. En: *The Adrenal Gland*. James VHT [editor]. Raven Press, 1979.)

### Cuadro 21-5. Características clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal<sup>1</sup>

#### Insuficiencia suprarrenal primaria y secundaria

Sensación de cansancio, debilidad, depresión mental  
Anorexia, pérdida de peso  
Mareos, hipotensión ortostática  
Náuseas, vómito, cólicos abdominales, diarrea  
Hiponatremia  
Hipoglucemia  
Anemia normocítica, linfocitosis, eosinofilia

#### Insuficiencia suprarrenal primaria

Hiperpigmentación de la piel y de la mucosa  
Deseo vehemente de ingerir sal  
Hiperpotasemia

#### Insuficiencia suprarrenal secundaria

Palidez  
Amenorrea, disminución de la libido, disfunción eréctil  
Escasez de vello axilar y pubiano  
Testículos pequeños  
Déficit prepuberal del crecimiento, retardo de la pubertad  
Cefalea, síntomas visuales

Modificado y reproducido con autorización de Oelkers W: Current Concepts: adrenal insufficiency. N Engl J Med 1996;335:1206.

de las elevaciones cutáneas, de los lechos ungueales, los pezones, las areolas, los puntos de presión (como los nudillos, los ortijos, los codos y las rodillas), y de las cicatrices formadas después del inicio del exceso de ACTH; incrementos en el bronceado y la pecosidad de las partes expuestas al sol; e hiperpigmentación de la mucosa bucal, las encías y las regiones perivaginal y perianal. Estos cambios no ocurren en la insuficiencia suprarrenal secundaria porque la secreción de ACTH en este trastorno es baja, no alta.

El vitiligo ocurre en 4 a 17% de los pacientes con enfermedad autoinmunitaria de la insuficiencia suprarrenal, pero es infrecuente en la insuficiencia por otras causas.

En la insuficiencia suprarrenal primaria, la insuficiencia de aldosterona provoca la pérdida renal del Na<sup>+</sup> y retención del K<sup>+</sup>, lo cual da lugar a hipovolemia e hiperpotasemia. La hipovolemia, a su vez, da origen a azoemia prerrenal e hipotensión. El deseo vehemente de sal se ha documentado en aproximadamente 20% de los pacientes con insuficiencia suprarrenal.

Los pacientes también pueden estar incapacitados para excretar una carga de agua. Puede desarrollarse hiponatremia, la cual refleja la retención de agua por el exceso de Na<sup>+</sup>. Es probable que la excreción defectuosa del agua se vincule con el incremento en la secreción de vasopresina a cargo de la hipófisis posterior; ésto se puede disminuir con la administración de glucocorticoide. Además, disminuye la velocidad de filtración glomerular (VFG). El tratamiento con mineralocorticoides aumenta la VFG al restaurar el volumen plasmático, y el tratamiento con glucocorticoides mejora incluso adicionalmente la VFG.

La incapacidad para excretar una carga de agua puede predisponer a la intoxicación hídrica. Algunas veces se presenta un ejemplo drástico de esto cuando a los pacientes con insuficiencia suprarrenal y sin tratamiento se les administra una infusión de glucosa y en seguida desarrollan fiebre ("fiebre por glucosa"), colapso y muerte. La patogénesis de este padecimiento se relaciona con el metabolismo de la glucosa y la liberación de agua libre para diluir el plasma. Esta dilución causa un gradiente osmótico entre el plasma y el centro termorregulador hipotalámico, el cual da lugar a la tumefacción y al mal funcionamiento celular.

En la insuficiencia suprarrenal secundaria por lo general se conserva la secreción de aldosterona por la zona glomerulosa. Por tanto, no suelen presentarse las manifestaciones clínicas de la insuficiencia mineralocorticoide, como depleción del volumen, deshidratación, hipotensión y anomalías electrolíticas. Como resultado de la incapacidad para excretar una carga de agua se puede presentar la hiponatremia, pero ésta no se acompaña con hiperpotasemia.

La hipotensión ocurre en aproximadamente 90% de los pacientes. Con frecuencia da lugar a síntomas ortostáticos y, en ocasiones, a síncope o hipotensión de decúbito. La hiperpotasemia puede dar origen a arritmias cardíacas, las cuales algunas veces son mortales. En las personas con insuficiencia de glucocorticoides sometidas a estrés puede tener lugar el choque refractario. El músculo liso vascular presenta menor capacidad de respuesta a la adrenalina y la noradrenalina circulantes, y los capilares se dilatan y se tornan permeables. Estos efectos deterioran la compensación vascular de la hipovolemia y promueven el colapso vascular. Hay descripciones de miocardiopatía reversible.

La insuficiencia de cortisol provoca la pérdida del apetito y de peso, y trastornos gastrointestinales. La pérdida de peso se presenta con frecuencia y, en los casos crónicos, puede ser intensa (15 kg o más). En la mayoría de los pacientes se presenta náuseas y vómito; la diarrea acontece con menos frecuencia. Tales síntomas gastrointestinales a menudo se intensifican durante la crisis suprarrenal aguda.

En las mujeres con insuficiencia suprarrenal puede presentarse la pérdida del pelo pubiano y axilar como consecuencia de la menor secreción de andrógenos suprarrenales. La amenorrea ocurre con frecuencia; en la mayor parte de los casos relacionada con la pérdida de peso y la enfermedad crónica, pero algunas veces se debe a la insuficiencia ovárica o a la hiperprolactinemia.

Las consecuencias en el SNC de la insuficiencia suprarrenal incluyen cambios de personalidad (irritabilidad, aprehensión, incapacidad para concentrarse y labilidad emocional), incremento de la sensibilidad a los estímulos olfatorios y gustatorios; y la aparición en el electroencefalograma de ondas más lentas que el ritmo alfa normal.

Los pacientes con crisis suprarrenal aguda presentan síntomas de fiebre alta, debilidad, apatía y confusión. La anorexia, las náuseas y el vómito pueden dar origen a la depleción del volumen y a la deshidratación. El dolor



abdominal puede imitar el de un proceso abdominal agudo. La evidencia sugiere que los síntomas de la insuficiencia aguda de glucocorticoide se median por el significativo aumento en las concentraciones plasmáticas de las citocinas, en particular la IL-6 y, en menor extensión, la IL-1 y el TNF- $\alpha$ . A menudo se presentan hiponatremia, hiperpotasemia, linfocitosis, eosinofilia e hipoglucemia. La crisis suprarrenal aguda puede acontecer en los pacientes con una insuficiencia de la ACTH no diagnosticada, o en los pacientes bajo corticosteroides a quienes no se administra una dosis mayor de esteroides durante los periodos de estrés. Los precipitantes incluyen la infección, el traumatismo, la cirugía y la deshidratación. Si el padecimiento no se reconoce y trata, el coma, la hipotensión intensa, o el estado de choque sin respuesta a los vasopresores, pueden rápidamente dar origen al fallecimiento.

Los datos de laboratorio en la insuficiencia suprarrenal primaria incluyen hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia y azoemia leve (cuadro 21-6). La hiponatremia y la hiperpotasemia corresponden a manifestaciones de la insuficiencia mineralocorticoide. La azoemia con incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y en la creatinina sérica se debe a la depleción del volumen y a la deshidratación. La acidosis leve se presenta con frecuencia. La hipercalcemia leve a moderada ocurre infrecuentemente.

En la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria la secreción mineralocorticoide por lo común es normal. Por tanto, son igualmente normales el Na<sup>+</sup>, el K<sup>+</sup>, la creatinina, el bicarbonato y el BUN séricos. La glucosa plasmática puede disminuir, aunque la hipoglucemia severa no es frecuente.

Las manifestaciones hemáticas de la insuficiencia suprarrenal incluyen la anemia normocrómica normocítica, la neutropenia, la linfocitosis, monocitosis y eosinofilia. La hiperprolactinemia ocurre con concentraciones menores de cortisol sérico. Las radiografías abdominales demuestran calcificación suprarrenal en aproximadamente 50% de los pacientes con enfermedad de Addison debida a tuberculosis suprarrenal, y en un porcentaje menor de pacientes con hemorragia suprarrenal bilateral. En estos casos las TC detectan la calcificación suprarrenal incluso con más frecuencia y también pueden demostrar el aumento de tamaño bilateral en los casos de hemorragia suprarrenal; infecciones tuberculosas, por hongos o

citomegalovirus; y otras enfermedades infiltrantes. Los datos electrocardiográficos incluyen la disminución del voltaje, un eje QRS vertical y cambios inespecíficos en la onda ST-T relacionados con las anomalías electrolíticas (p. ej., ondas T acuminadas por la hiperpotasemia).

## Diagnóstico

### A. Insuficiencia suprarrenal primaria

Para establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal primaria el médico debe demostrar la disminución en la concentración del cortisol plasmático (< 3  $\mu\text{g/dL}$ ; 84 nmol/L) y la incapacidad de las suprarrenales para responder normalmente a la estimulación de la ACTH. Esto suele realizarse con la prueba de estimulación con ACTH (figura 21-16). Para hacer esto, el médico obtiene un cortisol plasmático a las 08:00 h, enseguida administra 250  $\mu\text{g}$  de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa o intramuscular. Transcurridos 60 y 120 min, se repiten las mediciones de cortisol plasmático. Las personas normales tienen un cortisol plasmático normal a las 08:00 h y por lo general un incremento de dos veces o mayor en el cortisol plasmático después de la administración de la cosintropina. En los pacientes con la enfermedad de Addison se presenta una concentración menor del cortisol plasmático a las 08:00 h, y prácticamente no se presenta incremento en éste después de la administración de la cosintropina. A una especificidad de 95%, la prueba de estimulación de sensibilidad de 250  $\mu\text{g}$  de cosintropina es de 97% para insuficiencia suprarrenal primaria.

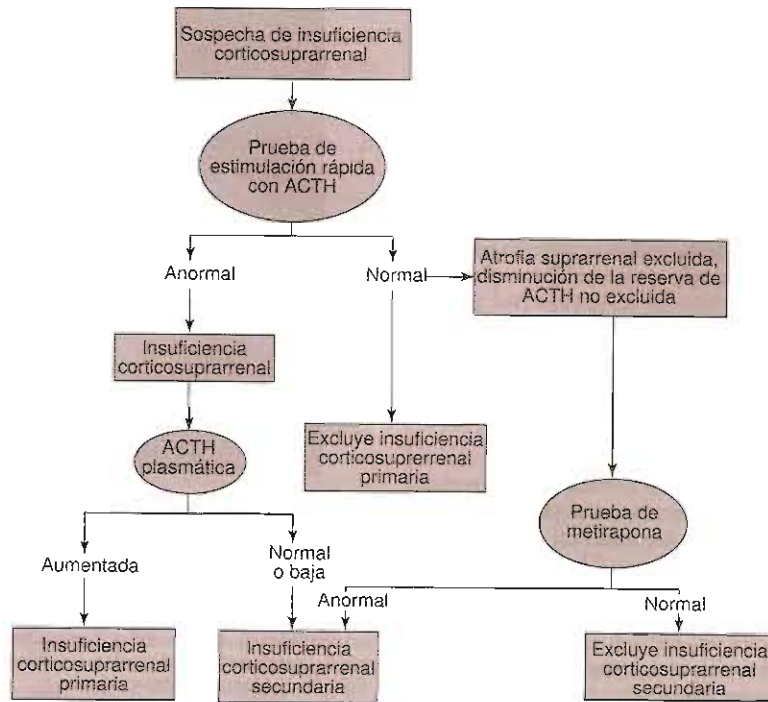
### B. Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

El diagnóstico de insuficiencia de la ACTH debida a glucocorticoides exógenos se sugiere al obtener un antecedente de terapéutica glucocorticoide crónica, o por el hallazgo de características cushingoides durante el examen físico. Los tumores hipotalámicos o hipofisarios que dan origen a la insuficiencia de ACTH por lo general producen síntomas y signos de otras endocrinopatías. La secreción deficiente de otras hormonas hipofisarias como LH y FSH o TSH puede producir hipogonadismo o hipotiroidismo. Las secreciones excesivas de hormona del crecimiento o de prolactina a partir de un adenoma hipofisario pueden producir acromegalia o amenorrea y

**Cuadro 21-6. Concentraciones típicas de electrolitos plasmáticos en humanos normales y en pacientes con enfermedades corticosuprarrenales<sup>1</sup>**

	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/L)
Normal	142	4.5	105	25
Insuficiencia suprarrenal	120	6.7	85	45
Hiperaldosteronismo primario	145	2.4	96	41
Hipoaldosteronismo	145	6.7	105	25

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Elsevier, El Manual Moderno, México.



**Figura 21-16.** Evaluación diagnóstica de la probable insuficiencia corticosuprarrenal primaria o secundaria. Los rectángulos incluyen las decisiones clínicas y los óvalos las pruebas diagnósticas. (Dibujada y reproducida con autorización de Miller WL, Tyrrell JB: The adrenal cortex. En: *Endocrinology and Metabolism*, 3rd ed. Felig P, Baxter JD, Frohman LA [editores]. McGraw-Hill, 1995.)

galactorrea. Desafortunadamente, la prueba convencional de estimulación de la ACTH utiliza una dosis (250 µg de ACTH) suprafsiológica y es capaz de estimular de manera transitoria la corteza suprarrenal en algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria (hipofisaria o hipotalámica). Por tanto, a una especificidad de 95%, la sensibilidad de la prueba de estimulación de 250 µg de cosintropina es tan sólo de 75% para insuficiencia suprarrenal secundaria. Así en la actualidad los expertos recomiendan utilizar una dosis mucho menor (1 µg) de ACTH en la prueba de estimulación con ACTH, para evaluar a los pacientes en quienes se sospechan causas centrales. Sin embargo, la prueba de sensibilidad para la prueba de estimulación de 1 µg de cosintropina es de sólo 61%. En consecuencia, para pacientes en quienes la probabilidad preprueba de insuficiencia suprarrenal secundaria es elevada, se recomiendan las pruebas que implican la estimulación del hipotálamo.

18. ¿Cuáles son los otros trastornos autoinmunitarios con los cuales se asocia la insuficiencia suprarrenal?
19. ¿Cuáles son las causas principales de la hemorragia suprarrenal?
20. ¿Cuáles son los síntomas y los signos clínicos de la insuficiencia suprarrenal?
21. Mencionar algunas maneras diferentes de hacer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en un paciente con síntomas y signos sugerentes.

## HIPERALDOSTERONISMO (PRODUCCIÓN EXCESIVA DE MINERALOCORTICOIDES)

El hiperaldosteronismo primario acontece debido a la secreción excesiva y sin regulación de la aldosterona por la corteza suprarrenal. Ahora se piensa que es la causa más común potencialmente tratable y específicamente curable de hipertensión. El hiperaldosteronismo secundario se presenta debido a la estimulación de la aldosterona como consecuencia de la excreción excesiva de renina por el aparato yuxtaglomerular del riñón.



### AUTOEVALUACIÓN

17. ¿Cuáles son las causas principales de la insuficiencia glucocorticoide?

Las características clínicas del hiperaldosteronismo también pueden deberse a exceso de mineralocorticoides no mediado por aldosterona. Las causas incluyen síndrome de Cushing; hiperplasia suprarrenal congénita debida a deficiencia de  $11\beta$ -hidroxilasa o deficiencia de  $17\alpha$ -hidroxilasa; el síndrome de aparente exceso de mineralocorticoide por deficiencia de  $11\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa ( $11\beta$ -HSD); resistencia primaria a los glucocorticoides; y el síndrome de Liddle que resulta de activar las mutaciones de la codificación del gen para las subunidades  $\alpha$  y  $\gamma$  canal epitelial renal para el sodio.

## Etiología

En el cuadro 21-7 se listan las causas de la hiperaldosteronemia.

### A. Hiperaldosteronismo primario

El hiperaldosteronismo primario resulta infrecuente y por lo general de un tumor de la corteza suprarrenal secretor de aldosterona, más a menudo un adenoma solitario (enfermedad de Conn) (figura 21-17). Los tumores bilaterales son inusuales. Algunas veces se encuentran adenomas satélite pequeños. Los adenomas se identifican con facilidad por su color amarillo dorado característico. Pueden comprimir la corteza suprarrenal adyacente. Los adenomas productores en exceso de aldosterona son indiferenciables de los productores en exceso de cortisol, excepto porque tienden a presentar un tamaño menor (en general  $< 2$  cm de diámetro). El hiperaldosteronismo

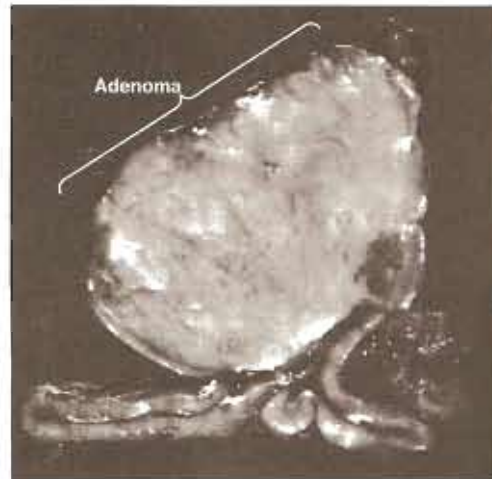


Figura 21-17. Corte anatómico de glándula suprarrenal, que muestra un adenoma adrenocortical en un paciente con hiperaldosteronismo primario. Las características macromicroscópicas y microscópicas permiten, en muchos casos, diferenciarlos como adenomas secretores de aldosterona de los de cortisol. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Publicado originalmente por Appleton & Lange. Derechos reservados, 1988, por the McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno México.)

## Cuadro 21-7. Causas del hiperaldosteronismo

### Hiperaldosteronismo primario

- Adenoma corticosuprarrenal secretor de aldosterona
- Hiperplasia bilateral de la zona glomerulosa
- Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides
- Carcinoma corticosuprarrenal secretor de aldosterona (infrecuente)
- Idiopático

### Hiperaldosteronismo secundario

- Isquemia renal
  - Estenosis de la arteria renal
  - Hipertensión maligna
- Disminución del volumen intravascular
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Utilización crónica de diuréticos y laxantes
  - Estados hipoproteinémicos (cirrosis, síndrome nefrótico)
- Trastornos con pérdida de sodio
  - Insuficiencia renal crónica
  - Acidosis tubular renal
- Hiperplasia de células yuxtaglomerulares (síndrome de Bartter)
- Vómito o ingestión de diurético subrepticios (seudosíndrome de Bartter)
- Anticonceptivos orales
- Tumores secretores de renina (infrecuentes)

primario siempre se consideró una causa rara de hipertensión que no valía la pena buscar en ausencia de hipopotasemia. Sin embargo, el desarrollo y aplicación del índice de la concentración plasmática de aldosterona renina como prueba de detección en la población de hipertensos originó un aumento marcado en el índice de detección, lo que sugiere que el hiperaldosteronismo primario es frecuente en pacientes con hipertensión, la mayoría con valores normales de potasio. Hasta 15% de los pacientes con diagnóstico de hipertensión esencial tienen hiperaldosteronismo primario.

La hiperplasia suprarrenal bilateral explica la mayor parte de los casos restantes de hiperaldosteronismo primario (hiperaldosteronismo idiopático). Los pacientes afectados demuestran hiperplasia bilateral no adenomatosa de la zona glomerulosa. El muestreo selectivo de la vena suprarrenal en busca de secreción de aldosterona lateralizada es el medio más confiable para diferenciar un adenoma unilateral productor de aldosterona de la hiperplasia suprarrenal bilateral.

La hiperplasia suprarrenal unilateral es una causa rara de hiperaldosteronismo. La toma de una muestra selectiva de la vena suprarrenal para medir la concentración plasmática de aldosterona ayuda a definir la unilateralidad de la enfermedad.

Los carcinomas corticosuprarrenales que producen sólo aldosterona son muy raros. Por lo general, tales tumores son grandes.

Recientemente se ha identificado una variante del hiperaldosteronismo hereditario de manera dominante: el aldosteronismo remediable con glucocorticoides.

(ARG), o hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I). Como se menciona en el capítulo 11, los pacientes afectados poseen un gen "híbrido" para la  $11\beta$ -hidroxilasa-aldosterona sintasa, en el cual los elementos reguladores del gen para la  $11\beta$ -hidroxilasa se funden con la región codificante del gen de la aldosterona sintasa. Por tanto, la ACTH estimula la actividad de la aldosterona sintasa. Se estima que el gen híbrido *CYP11B1/CYP11B2* se origina por cruzamiento desigual entre los dos genes *CYP11B* durante la meiosis. El gen híbrido puede detectarse en el DNA del leucocito en la sangre periférica mediante métodos de *southern blot* o de reacción en cadena de la polimerasa. El fenotipo clínico varía desde la hipertensión intensa de inicio temprano hasta los aumentos en la presión arterial mucho más leves; la hipopotasemia por lo general es leve. Al parecer, las personas afectadas tienen mayor riesgo de enfermedad vascular cerebral prematura. Debido a que la expresión de este gen se estimula con la ACTH, lo cual da origen a mayores producciones de aldosterona y de otros esteroides, el hiperaldosteronismo puede suprimirse con glucocorticoide. El tratamiento con dosis escasas de dexametasona inhibe la secreción de la ACTH y revierte las características bioquímicas y clínicas del trastorno.

El hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) es clínica y genéticamente diferente del HF-I. Se caracteriza por una herencia autosómica dominante y la hipersecreción de la aldosterona se debe a la hiperplasia corticosuprarrenal o a un adenoma productor de aldosterona. A diferencia del HF-I, el hiperaldosteronismo en el HF-II no puede suprimirse mediante la terapéutica con dexametasona. Si bien todavía no se determina su base genética, los estudios demuestran que el gen híbrido *CYP11B1/CYP11B2* no es causante del HF-II. Hay una búsqueda en todo el genoma para detectar las mutaciones subyacentes.

En algunos casos, no se detecta anomalía definitiva alguna en la glándula a pesar del hiperaldosteronismo evidente.

### B. Hiperaldosteronismo secundario

El hiperaldosteronismo secundario es frecuente. Se debe a la producción excesiva de renina por el aparato yuxttaglomerular del riñón. La gran salida de renina tiene lugar en respuesta a: 1) la isquemia renal (p. ej., estenosis de la arteria renal o hipertensión maligna); 2) disminución del volumen intravascular (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico, abusos de laxantes o diuréticos); 3) trastornos perdedores de  $\text{Na}^+$  (p. ej., insuficiencia renal crónica o acidosis tubular renal); 4) hiperplasia del aparato yuxttaglomerular (síndrome de Bartter); o 5) tumores secretores de renina. En estos estados, la estimulación de la zona glomerulosa por el sistema renina-angiotensina da origen al incremento en la producción de la aldosterona.

Desde el punto de vista histopatológico, en el hiperaldosteronismo secundario las suprarrenales pueden aparecer macroscópicamente normales; pero al microscopio existe hiperplasia de la zona glomerulosa.

### Fisiopatología

En el hiperaldosteronismo primario existe un incremento primario (autónomo) en la producción de aldosterona a cargo del tejido anormal de la zona glomerulosa (adenoma o hiperplasia). Sin embargo, las concentraciones circulantes de la aldosterona todavía se modulan, en extensión variable, mediante la secreción de la ACTH. Este exceso crónico de la aldosterona resulta en las expansiones de los volúmenes del líquido extracelular y plasmático. Esta expansión, a su vez, se registra mediante los receptores al estiramiento en el aparato yuxttaglomerular y del flujo de  $\text{Na}^+$  en la mácula densa, lo cual da origen a la supresión en la producción de renina y la menor actividad de la renina plasmática en la circulación.

Los pacientes con hiperaldosteronismo secundario también producen cantidades excesivamente grandes de aldosterona, pero a diferencia de los pacientes con hiperaldosteronismo primario, demuestran aumento en la actividad de la renina plasmática.

### Consecuencias clínicas del exceso de mineralocorticoides

Las consecuencias principales del exceso crónico de aldosterona consisten en la retención del  $\text{Na}^+$  y en las pérdidas del  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ , llevados a cabo por el riñón.

El exceso de aldosterona inicialmente estimula la reabsorción del  $\text{Na}^+$  por los túbulos renales colector y distal, lo cual produce la expansión del volumen del líquido extracelular y el aumento de la presión arterial. Sin embargo, una vez que la expansión del líquido extracelular llega a cierto punto, se restablece la excreción del  $\text{Na}^+$ , a pesar de la acción continua de la aldosterona sobre el túbulo renal. Es probable que este "fenómeno de escape" se deba al incremento en la secreción del péptido natriurético auricular. Los pacientes afectados no presentan edema debido a que el fenómeno de escape da origen a la excreción excesiva de sal. Tal escape de la acción de la aldosterona no se presenta en los túbulos distales. En éstos el aumento en las concentraciones de aldosterona promueve el intercambio continuo de  $\text{Na}^+$  por  $\text{K}^+$  y  $\text{H}^+$ , lo cual da origen a depleción del  $\text{K}^+$  y alcalosis. Los pacientes afectados no están notablemente hipernatémicos debido a la retención de agua en conjunto con la del  $\text{Na}^+$ .

El exceso crónico de aldosterona también produce una diuresis prolongada del  $\text{K}^+$ . Las reservas corporales totales de  $\text{K}^+$  se depletan y se desarrolla la hipopotasemia. Los pacientes pueden quejarse de cansancio, pérdida de vigor sexual, debilidad, nicturia, lasitud; todos síntomas de la depleción del  $\text{K}^+$ . La depleción prolongada del  $\text{K}^+$  lesiona el riñón (nefropatía hipopotasémica) y produce resistencia a la hormona antidiurética (vasopresina). La pérdida resultante de la capacidad de concentración produce sed y poliuria (especialmente nocturna).

Con la pérdida notable de  $\text{K}^+$ , el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{H}^+$  sustituyen al potasio intracelular. El movimiento intracelular

del  $H^+$ , junto con el incremento en la secreción renal de éste, dan lugar al desarrollo de alcalosis metabólica.

La hipertensión, relacionada con la retención del  $Na^+$  y la expansión del volumen plasmático, constituye un dato característico. La hipertensión puede variar desde limitrofe hasta severa, pero por lo general es de leve a moderada. La hipertensión acelerada (maligna) es muy rara. Sin embargo, debido a que la hipertensión es sostenida puede producir retinopatía, lesión renal o hipertrofia ventricular izquierda. Por ejemplo, los pacientes con hiperaldosteronismo primario debido a adenomas productores de aldosterona presentan engrosamiento y abultamiento de la pared, y disminución del llenado diastólico temprano, en el ventrículo izquierdo, respecto a los pacientes con hipertensión esencial. Por tanto, es menos probable de curar la hipertensión con la resección de un adenoma suprarrenal, que la de corregir las anomalías bioquímicas concomitantes. Sólo 50% de los pacientes con adenomas permanecen normotensos cinco años después de la suprarrenalectomía; los pacientes más ancianos en particular son quienes tienen más probabilidades de necesitar medicaciones posoperatorias antihipertensoras. Es más probable que la hipertensión se resuelva después de extirpar un tumor suprarrenal en los pacientes sin antecedentes familiares de hipertensión y que necesitan dos o menos antihipertensivos antes de la operación.

El corazón puede estar levemente aumentado de volumen como resultado de la expansión en el volumen plasmático y de la hipertrofia ventricular izquierda. Los pacientes con depleción intensa de  $K^+$  pueden desarrollar embotamiento de la función barorreceptora, manifestado por las disminuciones posturales en la presión arterial sin taquicardia refleja, e incluso arritmias malignas y muerte cardíaca súbita.

La depleción del  $K^+$  da origen a una intolerancia a los carbohidratos menor, pero detectable (demostrada por una prueba anormal de tolerancia a la glucosa). Esto puede deberse a la liberación deteriorada de insulina pancreática y a la reducción de la sensibilidad a la insulina relacionada con la hipopotasemia. Esta disminución en la tolerancia a la glucosa se corrige después de la reposición del  $K^+$ .

Además, la alcalosis concomitante con la depleción intensa del  $K^+$  puede disminuir el  $Ca^{2+}$  ionizado en el plasma hasta un punto en el cual tiene lugar una tetania latente o franca (capítulo 17). La hipopotasemia puede producir debilidad muscular intensa, calambres musculares y atonía intestinal. Las parestesias se pueden desarrollar como resultado de la hipopotasemia y de la alcalosis. Los signos de Trousseau o de Chvostek positivos sugieren alcalosis e hipocalcemia (capítulo 17).

En el hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides, hay una elevada prevalencia de inicio temprano de hemorragia cerebral, relacionada por lo común con aneurismas cerebrales.

Los datos de laboratorio en el hiperaldosteronismo incluyen la hipopotasemia y la alcalosis (cuadro 21-6). Típicamente, el  $K^+$  sérico está por abajo de 3.6 mEq/L (3.6 mmol/L), el  $Na^+$  sérico es normal o con aumento li-

gero, se incrementa el  $HCO_3^-$  y disminuye el  $Cl^-$  sérico (alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica). En la orina se detecta una cantidad inapropiadamente elevada de  $K^+$ .

El hematócrito puede disminuir como consecuencia de la hemodilución y la expansión del volumen plasmático. Los pacientes afectados pueden fallar en la concentración de la orina y presentar pruebas anormales de tolerancia a la glucosa.

En el hiperaldosteronismo primario se suprime la concentración de la renina plasmática, y esta concentración aumenta en el hiperaldosteronismo secundario. La producción suprarrenal de cortisol es normal o disminuida.

El ECG puede demostrar los cambios de una hipertrofia ventricular izquierda modesta y de la depleción del  $K^+$  (aplanamiento de las ondas T y la aparición de ondas U).

## Diagnóstico del hiperaldosteronismo

### A. Hiperaldosteronismo primario

En el pasado el diagnóstico del hiperaldosteronismo primario por lo general lo sugería el dato de hipopotasemia en un paciente hipertenso y sin tratamiento (es decir, un paciente que no está bajo administración de diuréticos) (cuadro 21-6). Sin embargo, una menor ingestión de  $Na^+$  disminuye la pérdida renal de  $K^+$  y puede encubrir la depleción del  $K^+$  total en el cuerpo. En los pacientes con función renal normal la carga dietética de sal descubrirá la hipopotasemia como manifestación de la depleción del  $K^+$  total corporal. Por tanto, el dato de un  $K^+$  sérico escaso en el paciente hipertenso con una ingestión abundante de sal y sin tratamiento de diuréticos obliga a continuar la evaluación de hiperaldosteronismo. En la actualidad, la mejor prueba de detección para el hiperaldosteronismo primario incluye cuantificaciones de la concentración de aldosterona plasmática (normal 1 a 16 ng/dL), de la actividad de la renina plasmática (normal 1 a 2.5 ng/mL/h) y cálculo del índice aldosterona-renina plasmáticas (normal < 25). Los pacientes con índices aldosterona:renina de  $\geq 25$  necesitan un estudio más amplio.

El trabajo diagnóstico subsiguiente necesita las mediciones de la excreción urinaria en 24 h de la aldosterona, y de la concentración de la aldosterona plasmática con el paciente bajo una dieta que aporte más de 120 mEq diarios de  $Na^+$ . En el hiperaldosteronismo primario la excreción urinaria de la aldosterona sobrepasa los 14  $\mu$ g/día y la aldosterona plasmática por lo general es mayor de 90 pg/mL.

La TC de alta resolución o las IRM de las glándulas suprarrenales también pueden ayudar a diferenciar entre el adenoma suprarrenal y la hiperplasia suprarrenal. Esta diferencia es importante porque la operación está indicada en el tratamiento del adenoma, pero no para la hiperplasia bilateral. Si los resultados de la TC o de la IRM no son diagnósticos, debe continuarse con toma de muestra bilateral de las venas suprarrenales que es más sensible y específica que la obtención de imágenes para identificar una causa unilateral de hiperaldosteronismo.

**B. Hiperaldosteronismo secundario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo secundario debido a hipertensión maligna, estenosis de la arteria renal o enfermedad renal crónica también excretan cantidades grandes de aldosterona, pero a diferencia del hiperaldosteronismo primario, demuestran un aumento en la actividad de la renina plasmática.

**AUTOEVALUACIÓN**

22. ¿Cuáles son las causas del hiperaldosteronismo?
23. ¿Cuáles son los síntomas y los signos de presentación del hiperaldosteronismo?
24. ¿Cómo se realiza el diagnóstico del hiperaldosteronismo?

### HIPOALDOSTERONISMO: PRODUCCIÓN O ACCIÓN INSUFICIENTE DE MINERALOCORTICOIDES

La insuficiencia mineralocorticoide primaria (hipoaldosteronismo) puede resultar de la destrucción del tejido corticosuprarrenal por defectos en la síntesis suprarrenal de mineralocorticoides, estimulación inadecuada en la secreción de aldosterona (hipoaldosteronismo hiporreninémico) o de la resistencia en el transporte de iones por efecto de la aldosterona, tal como sucede en el seudohipoaldosteronismo. El hipoaldosteronismo se caracteriza por la pérdida de  $\text{Na}^+$ , con hiponatremia, hipovolemia e hipotensión, y deterioro en las secreciones de  $\text{K}^+$  y de  $\text{H}^+$  en los túbulos renales; lo cual resulta en hiperpotasemia y acidosis metabólica. Típicamente se aumenta la actividad de la renina.

La insuficiencia secundaria de mineralocorticoides endógenos se puede presentar cuando la producción de renina está suprimida o es insuficiente. La producción de renina se puede suprimir por la retención de  $\text{Na}^+$  y la expansión del volumen resultantes de los mineralocorticoides exógenos (acetato de fludrocortisona) o de las sustancias similares a mineralocorticoides (orozuz o carbenoxolona). Cuando esto sucede, se producen hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica. La acidosis metabólica, la pérdida de  $\text{Na}^+$  y la hiperpotasemia se producen cuando la producción de renina es insuficiente e incapaz de estimular la producción mineralocorticoide.

**Etiología**

Las insuficiencias corticosuprarrenales aguda y crónica se comentan antes. En el hipopituitarismo de larga duración se presenta la atrofia de la zona glomerulosa, y está

ausente el incremento en la secreción de aldosterona producido por la cirugía u otro tipo de estrés. El hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal tipo IV) consiste en un trastorno caracterizado por hiperpotasemia y acidosis concomitantes con insuficiencia renal crónica (por lo general leve). Las personas típicas afectadas son varones entre el quinto y séptimo decenios de la vida, quienes presentan pielonefritis, diabetes mellitus, gota o síndrome nefrótico subyacentes. La insuficiencia renal crónica por lo general no es lo bastante severa como para explicar la hiperpotasemia. Las concentraciones plasmáticas y urinarias de la aldosterona, así como la actividad de la renina plasmática, son consistentemente bajas y resistentes a la estimulación mediante la postura erguida, la restricción dietética del  $\text{Na}^+$  o la administración de furosemida. Se considera que el síndrome se debe al deterioro del aparato yuxtaglomerular asociado con la enfermedad renal subyacente. El hipoaldosteronismo hiporreninémico también se describe en forma transitoria en pacientes críticamente enfermos, como aquellos con choque séptico. Dos trastornos genéticos pueden producir los síntomas y los signos del hipoaldosteronismo. En la hipoplasia suprarrenal congénita se presentan anomalías cromosómicas en la biosíntesis mineralocorticoide. Las mutaciones en el gen *CYP11B2* para  $11\beta$ -hidroxilasa causan deficiencia de la sintasa de aldosterona, un defecto aislado en la biosíntesis de la aldosterona. Las concentraciones de la aldosterona disminuyen. En el seudohipoaldosteronismo existe resistencia tubular renal a las hormonas mineralocorticoides. Los pacientes afectados manifiestan síntomas y signos de hipoaldosteronismo, pero los valores de aldosterona están elevados. El seudohipoaldosteronismo tipo 1 a menudo se debe a mutaciones que afectan el canal epitelial del sodio sensible a la amilorida. El síndrome de Gordon (seudohipoaldosteronismo tipo 2) se caracteriza por hipertensión, acidemia hiperclorémica, hiperpotasemia y función renal intacta; se debe a la resistencia a los efectos kaliuréticos de la aldosterona, pero sin influir los efectos de reabsorción de sodio. Aún se desconoce la base genética de este trastorno.

### Consecuencias clínicas de la insuficiencia mineralocorticoide

Si los pacientes con suprarrenalectomía bilateral, no reciben tratamiento de reposición de mineralocorticoide, desarrollarán pérdidas urinarias profundas de  $\text{Na}^+$ , las cuales resultarán en hipovolemia, hipotensión y, finalmente, estado de choque y muerte. En la insuficiencia suprarrenal estos cambios se pueden retardar mediante el incremento en la ingestión dietética de sal. Sin embargo, la cantidad de sal dietética necesaria para evitar dichos cambios es tan grande que el colapso y la muerte son inevitables a menos que también se inicie el tratamiento mineralocorticoide con acetato de fludrocortisona. En el túbulo renal se deterioran las secreciones del  $\text{K}^+$  y del  $\text{H}^+$ , lo cual resulta en hiperpotasemia y acidosis metabólica.

## TRASTORNOS EN LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENO SUPRARRENAL

La corteza suprarrenal también secreta andrógenos, principalmente androstenediona, deshidroepiandrostenediona (DHEA) y sulfato de deshidroepiandrostenediona (DHEAS). En general las secreciones de los andrógenos suprarrenales van paralelas a la del cortisol. La ACTH constituye el principal factor regulador de la producción de los andrógenos a cargo de la corteza suprarrenal. Los andrógenos suprarrenales se secretan en estado libre, pero circulan débilmente enlazados a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. Se metabolizan mediante degradación e inactivación, o por conversión periférica a los andrógenos testosterona y dihidrotestosterona más potentes. Los metabolitos de andrógeno se conjugan como glucurónidos o como sulfatos, y se excretan en la orina.

La deshidroepiandrosterona tiene efectos masculinizantes y anabólicos. Sin embargo, su potencia es menor de 20% que la de los andrógenos producidos por los testículos. En consecuencia, tiene poca actividad bajo condiciones fisiológicas. Se considera que en las mujeres, los esteroides andrógenos (suprarrenales y ováricos) se necesitan para conservar la libido y la capacidad de lograr el orgasmo, quizá mediante una acción trófica sobre el clítoris.

La secreción excesiva de andrógenos suprarrenales se puede presentar como un fenómeno concomitante en el síndrome de Cushing, en particular la que se debe a neoplasias corticosuprarrenales (en especial carcinomas). La producción excesiva de los andrógenos suprarrenales tiene poco efecto en los varones maduros, pero en las mujeres maduras puede dar origen a hirsutismo. También puede resultar en pseudopubertad precoz en los muchachos prepúberes, y en masculinización en las mujeres prepúberes.

La secreción excesiva de los andrógenos suprarrenales también puede ser congénita, resultante de uno o varios defectos enzimáticos en el metabolismo esteroide (como la hiperplasia suprarrenal congénita). La hiperplasia suprarrenal congénita se presenta en ambos sexos. La enzima que origina este padecimiento es la causa más común de genitales ambiguos. La hiperplasia suprarrenal congénita es una enfermedad relativamente frecuente, ocurre en 1 de cada 15 000 a 1 en 5 000 nacimientos.

La hiperplasia suprarrenal congénita es en realidad un grupo de trastornos autosómicos recesivos, en cada uno de los cuales, debido a un defecto enzimático, el volumen de la producción de hormona esteroidea por la corteza suprarrenal cambia de corticosteroides a andrógenos. La hiperplasia suprarrenal congénita es causada por mutaciones en los genes *CYP21*, *CYP11B1*, *CYP17* y *3βHSD* que codifican las enzimas esteroideogénicas y por mutaciones en el gen que codifica la proteína transportadora de colesterol intracelular, la proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR). Cada uno de estos defectos causa consecuencias clínicas y bioquímicas diferentes. El nombre del síndrome se deriva del hecho de que todos los defectos bioquímicos ocasionan secreción deteriorada de cortisol, lo que origina una hipersecreción compensatoria de la ACTH y la consecuente hiperplasia de la corteza suprarrenal. Las dos causas más

frecuentes de hiperplasia congénita son la deficiencia de 21β-hidroxilasa o de 11β-hidroxilasa (figura 21-3).

Más de 90% de los casos es consecuencia de la deficiencia de la enzima esteroide 21β-hidroxilasa. Esta enzima (citocromo P450c21) está codificada por un gen *CYP21AZ* en el brazo corto del cromosoma 6. Hay formas de más de 50 mutaciones distintas en *CYP21AZ* lo que tal vez explique el amplio rango de fenotipos de la hiperplasia suprarrenal congénita. La mayoría son mutaciones espontáneas, incluyen mutaciones puntiformes, pequeñas deleciones o inserciones o deleciones genéticas completas. Sin embargo, 15 mutaciones son las que constituyen 90 a 95% de los alelos y se derivan de la recombinación intergénica de las secuencias de DNA entre el gen *CYP21AZ* y un pseudogen vecino (un gen inactivo que se transcribe, pero no se traduce).

La mayor parte de las mutaciones en el *CYP21AZ* deben a la conversión de una porción de las secuencias activas del gen *CYP21AZ* en una secuencia del pseudogen, lo cual resulta en un gen menos activo, o inactivo (conversión génica).

Otras causas de hiperplasia suprarrenal congénita se relacionan con la deficiencia de 11β-hidroxilasa (citocromo 450 C11). Esta forma de hiperplasia suprarrenal congénita se relaciona con genes híbridos de deleción debidos al cruce entre *CYP11B1* (11β-hidroxilasa) y *CYP11B2* (sintasa de aldosterona). El gen que codifica la 11β-hidroxilasa, *CYP11B1*, está expresado en valores elevados en la zona fasciculada y está regulado por la ACTH. El gen *CYP11B2*, que codifica la aldosterona sintasa, está expresado en la zona glomerulosa y es regulado principalmente por el sistema renina-angiotensina.

El deterioro en la capacidad del *CYP21AZ* y *CYP11B1* da lugar a las producciones deficientes de cortisol y aldosterona. El escaso cortisol sérico estimula la producción de la ACTH; se presenta la hiperplasia suprarrenal y se acumulan los precursores esteroides, en particular la 17-hidroxiprogesterona. Los precursores acumulados se pueden ingresar a la vía sintética del cortisol, y por esta razón se derraman para ingresar a la vía sintética del andrógeno, y forman androstenediona y testosterona. La exposición prenatal al exceso de andrógenos resulta en la masculinización de los fetos femeninos, lo cual da origen a genitales ambiguos al nacimiento. Los varones recién nacidos poseen genitales normales.

Durante el período neonatal hay dos presentaciones clásicas de la hiperplasia suprarrenal congénita debida a la deficiencia clásica en la 21β-hidroxilasa: con desperdicio de sal y sin desperdicio de sal (también denominada "virilizante simple"). Los neonatos con la variante de desperdicio de sal presentan deficiencias intensas de cortisol y en la aldosterona y, de no diagnosticarse y tratarse, desarrollarán crisis suprarrenal potencialmente mortal y depleción de sal entre las 2 y 3 semanas de edad. Quienes presentan la variante virilizante simple tienen producciones suficientes de cortisol y de aldosterona para evitar la crisis suprarrenal y la depleción de sal y por lo general se diagnostican debido a la virilización entre el nacimiento y los cinco años de edad. Después del parto ambos sexos presentan virilización, lo cual refleja el exceso continuo de andrógeno. El exceso de andrógenos durante la infancia puede dar origen a pro-

bertad seudoprecoz, aceleración prematura del crecimiento, fusión epifisaria temprana y estatura corta en la adultez. Existe variabilidad fenotípica, según la intensidad de la deficiencia de la 21 $\beta$ -hidroxilasa.

El diagnóstico de hiperplasia suprarrenal no clásica (HSNC) con deficiencia de 21 $\beta$ -hidroxilasa es sugerido por el hallazgo de un valor plasmático matutino del cortisol precursor 17-hidroxiprogesterona > 4 ng/mL (12.0 nM/L) (obtenido de mujeres durante la fase folicular) o > 10 ng/mL (30.3 nM/L) después de la estimulación de la ACTH (figura 21-3). El diagnóstico de defectos específicos se confirma por la tipificación de los genes importantes.

El análisis del DNA obtenido mediante muestreo de vellosidades coriónicas durante el embarazo temprano permite el diagnóstico prenatal. La administración de dexametasona a la madre de un feto femenino afectado puede evitar la ambigüedad genital. La reposición hormonal posnatal durante toda la vida con acetato de hidrocortisona (un glucocorticoide) y acetato de fludrocortisona (un mineralocorticoide) puede asegurar una pubertad y la fecundidad normales. La terapéutica antiandrógena (con flutamida) más la inhibición de la conversión andrógeno-estrógeno (con testolactona) permite la disminución en la dosis de hidrocortisona que algunas veces se necesita para suprimir las concentraciones del andrógeno.

La deficiencia de las hormonas sexuales por lo general tiene poco efecto en la presencia de testículos u ovarios normales. En la mujer madura pueden presentarse anomalías menstruales menores.



## AUTOEVALUACIÓN

25. ¿Cuáles son las causas del hipoaldosteronismo?
26. ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas del hipoaldosteronismo?
27. ¿En qué consisten los efectos del exceso o de la deficiencia de los andrógenos suprarrenales en los varones y mujeres adultos, por lo demás saludables (es decir, personas con gónadas normales)?



## CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

Eva M. Aagaard, MD

### CASO 78

Una mujer de 35 años de edad presenta hipertensión de inicio reciente. La revisión por sistemas revela varios meses con aumento de peso e irregularidad mens-

trual. En la exploración, se observa paciente obesa, con apariencia pletórica. La presión sanguínea es 165/98 mm Hg. Se encuentran estrías purpúreas prominentes en el abdomen y múltiples equimosis en ambas piernas. El médico de la paciente considera el diagnóstico de hipercortisolismo (síndrome de Cushing).

### Preguntas

- A. ¿Qué otros datos deben buscarse en los antecedentes y en la exploración física?
- B. Suponiendo que el diagnóstico de hipercortisolismo es correcto, ¿cuál es la patogénesis subyacente de la hipertensión, aumento de peso y estrías en la piel?
- C. Listar cuatro causas del síndrome de Cushing y describir las relaciones entre el hipotálamo, hipófisis y suprarrenales en cada una. ¿Cuál es la causa más probable en esta paciente?
- D. ¿Cómo puede establecerse el diagnóstico de hipercortisolismo en esta paciente?

### CASO 79

Una mujer de 38 años de edad se presenta para el seguimiento anual de una tiroiditis de Hashimoto diagnosticada con anterioridad para la cual recibe tratamiento de reposición tiroidea (levotiroxina, 0.15 mg al día). La paciente refiere inicio gradual de debilidad, letargo y fatiga fácil en los últimos tres meses. La revisión por sistemas sólo revela irregularidad menstrual reciente, sin presencia de la menstruación en dos meses y medio. La presión arterial es 90/50 mm Hg (comparada con lecturas previas de 110/75 y 120/80 mm Hg), y su peso es 6 kg inferior al de su última visita 11 meses antes. La piel parece bronceada por el sol, pero la paciente niega haberse expuesto al sol. El médico que la atiende se pregunta si habrá desarrollado insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison).

### Preguntas

- A. ¿Qué otros elementos deben buscarse en el interrogatorio y exploración física?
- B. Si desarrolló enfermedad de Addison, ¿qué deben mostrar los electrolitos séricos? ¿Por qué?
- C. ¿Cómo puede establecerse el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal en esta paciente?
- D. ¿Cuál es la patogénesis de la hipotensión, pérdida de peso e hiperpigmentación cutánea?

### CASO 80

Un varón de 42 años de edad se presenta para evaluación de hipertensión recién diagnosticada. En la actualidad



no toma medicamentos y no refiere molestias. Una revisión cuidadosa por sistemas revela síntomas de fatiga, pérdida de energía y micción frecuente, en especial por la noche. La exploración física es normal, excepto por la presión arterial de 168/100 mm Hg. Los resultados de los electrolitos séricos son los siguientes: sodio 152 mEq/L, potasio 3.2 mEq/L, bicarbonato 32 mEq/L y cloro 112 mEq/L. El cuadro clínico es consistente con el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario.

### Preguntas

- ¿Cuál es el mecanismo por el cual el hiperaldosteronismo primario causa los datos del interrogatorio, la exploración física y los datos de laboratorio de este paciente?
- ¿Qué deben mostrar el análisis de orina y la medición de electrolitos urinarios? ¿Por qué?
- ¿Cómo puede establecerse el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario en este paciente?

### CASO 81

Un varón de 64 años de edad con antecedente de diabetes tipo 2 de larga evolución acude para una revisión de rutina. Los resultados de la química sanguínea son los siguientes: sodio 140 mEq/L, potasio 6.3 mEq/L, bicarbonato 18 mEq/L, BUN 43 mg/dL, creatinina 2.9 mg/dL y glucosa 198 mg/dL. La revisión del expediente revela que sus valores previos de potasio eran de 5.3 mg/L y 5.7 mEq/L. En la actualidad, el paciente sólo toma colchicina, 0.5 mg al día, y gliburida, 5 mg dos veces al día.

### Preguntas

- ¿Cuál es la causa más probable de la hiperpotasemia de este paciente y cuál es su patogénesis?
- ¿Cuáles son otras posibles causas de hipoaldosteronismo?
- Se solicita cuantificación de la actividad plasmática de renina y valores de aldosterona. ¿Qué resultados deben esperarse?

## REFERENCIAS

### Generales

Aron DC *et al.*: Glucocorticoids and adrenal androgens. In: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. Greenspan FS, Gardner DG (editors). McGraw-Hill, 2005.

### Síndrome de Cushing

- Bertagna X *et al.*: Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. *Horm Res* 2003;59(suppl 1):99.
- Boscaro M *et al.*: Cushing's syndrome. *Lancet* 2001;357:783.
- Hurley DM, Ho KK: MJA Practice Essential—Endocrinology: 9. Pituitary disease in adults. *Med J Aust* 2004;180:419.
- Kirk LF Jr *et al.*: Cushing's disease: Clinical manifestations and diagnostic evaluation. *Am Fam Physician* 2000; 62:1119.
- Lacroix A *et al.*: Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75.
- Miyachi Y: Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. *Biomed Pharmacother* 2000;54(Suppl 1):113s.
- Morris DG, Grossman AB: Dynamic test in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003;26(7 suppl):64.
- Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: Diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* 2003;169:5.
- Schuff KG: Issues in the diagnosis of Cushing's syndrome for the primary care physician. *Prim Care* 2003;30:791.

### Masa suprarrenal clínicamente no aparente ("incidentaloma")

National Institutes of Health: NIH state of the science statement on the management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19:1.

Reincke M: Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin orth Am* 2000;29:43.

### Insuficiencia corticosuprarrenal

- Alevritis EM *et al.*: Infectious causes of adrenal insufficiency. *South Med J* 2003;96:888.
- Dorin RI *et al.*: Diagnosis of adrenal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003;139:194.
- Eledrisi MS, Verghese AC: Adrenal insufficiency in HIV infection: a review and recommendations. *Am J Med Sci* 2001;321:137.
- Espinosa G *et al.*: Adrenal involvement in the antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic characteristics of 86 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:106.
- Huebner A *et al.*: ACTH resistance syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999;12(Suppl 1):277.
- Lutz A *et al.*: Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2000;143:91.
- Moser H *et al.*: Progress in X-linked adrenoleukodystrophy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:263.
- Nieman LK: Dynamic evaluation of adrenal hypofunction. *J Endocrinol Invest* 2004;26(7 suppl):74.
- Storr HL *et al.*: Advances in the understanding of the genetic basis of adrenal insufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(suppl 5):1323.
- Tsigos C: Isolated glucocorticoid deficiency and ACTH receptor mutations. *Arch Med Res* 1999;30:475.

### Hiperaldosteronismo

Al Fehaily M, Duh QY: Clinical manifestation of adosteronoma. *Surg Clin North Am* 2004;84:887.

- Armanini D *et al.*: Pseudohyperaldosteronism: Pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:295.
- Enberg U *et al.*: New aspects on primary aldosteronism. *Neurochem Res* 2003;28:327.
- Fardella CE *et al.*: Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1863.
- McMahon GT, Dluhy RG: Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Cardiol Rev* 2004;12:44.
- Nadar S *et al.*: Primary hyperaldosteronism. *Ann Clin Biochem* 2003;40(Pt 5):439.
- Nussberger J: Investigating mineralocorticoid hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003;21(suppl 2):S25.
- Pilon C *et al.*: Mutations in CYP11B1 gene converting 11beta-hydroxylase into an aldosterone-producing enzyme are not present in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4228.
- Stowasser M, Gordon RD: Primary aldosteronism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:591.
- Suzuki H: Pathophysiology and diagnosis of primary aldosteronism. *Biomed Pharmacother* 2000;54(Suppl 1):118s.
- Torpy DJ *et al.*: Familial hyperaldosteronism type II: Description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3214.
- Young WF Jr: Minireview: Primary aldosteronism—Changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology* 2003;144:2208.

## Hipoaldosteronismo

- du Cheyron D *et al.*: Hypertensive hypoadosteronism: A possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med* 2003;29:1703.

- Horton R, Nadler J: Hypoaldosteronism. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997;6:164.

## Trastornos en la producción de andrógenos suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita)

- Collett-Solberg PF: Congenital adrenal hyperplasia: from genetics and biochemistry to clinical practice (Two parts.) *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:1, 125.
- Dewailly D: Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002;20:243.
- Lee H: CYP21 mutations and congenital adrenal hyperplasia. *Clin Genet* 2001;59:293.
- Maitra A, Shirwalkar H: Congenital adrenal hyperplasia: Biochemical and molecular perspectives. *Indian J Exp Biol* 2003;41:701.
- Moran C, Azziz R: 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia: The great pretender. *Semin Reprod Med* 2003;31:295.
- Peter M: Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002;20:249.
- Portrat S *et al.*: Deletion hybrid genes, due to unequal crossing over between CYP11B1 (11beta-hydroxylase) and CYP11B2 (aldosterone synthase) cause steroid 11beta-hydroxylase deficiency and congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3197.
- Simard J *et al.*: Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med* 2002;20:255.
- Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:31.

## ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

### ANATOMÍA

Los órganos genitales masculinos incluyen la vejiga, el pene, el testículo, el epidídimo y el conducto deferente. Los dos testículos producen y almacenan los espermatozoides, que son células especializadas que se combinan con una célula de la mujer (un óvulo) para producir un cigoto. Los testículos también producen y almacenan la testosterona, la hormona sexual masculina que es importante en la maduración, el crecimiento y el mantenimiento de los tejidos. Los testículos también producen y almacenan el líquido seminal, que es el fluido que transporta los espermatozoides desde los testículos hasta la vagina de la mujer.

## Trastornos del aparato reproductor femenino

Karen J. Purcell, MD, PhD, Vishwanath R. Lingappa, MD, PhD y Robert N. Taylor, MD, PhD

Los trastornos del aparato reproductor femenino son resultado de la enfermedad que afecta uno de los órganos reproductores (ovarios, útero, trompas uterinas [de Falopio], vagina, mamas); o que afecta órganos cuyas funciones repercuten en los órganos reproductores (p. ej., cerebro, hipotálamo, hipófisis, tiroides, suprarrenales, riñón, hígado). Muchos trastornos del sistema reproductor se presentan durante los años reproductivos como alteraciones de la menstruación, dolor pélvico o como infertilidad.

Los trastornos típicos de la función reproductora que se presentan como consecuencia de la enfermedad en otros sistemas (p. ej., hipotiroidismo) son indoloros, en tanto, la enfermedad intrínseca de los órganos reproductores se puede presentar con o sin dolor. El dolor se puede presentar hasta que la enfermedad está bastante avanzada, según la localización y características anatómicas de los órganos reproductores. Algunos de estos órganos se encuentran profundos y relativamente inaccesibles (p. ej., los ovarios), en tanto que otros contienen grandes cantidades de tejido adiposo (p. ej., las mamas), o tienen una escasez relativa de terminaciones nerviosas sensitivas (p. ej., los ovarios, las trompas uterinas). Estas características contribuyen de manera importante, a las grandes tasas de mortalidad y a la gran incidencia de metástasis ampliamente diseminadas asociadas con ciertos cánceres del aparato reproductor femenino, como el cáncer ovárico. A diferencia, prepara el acceso para el cuello del útero y la amplia disponibilidad del frotis de Papanicolaou como prueba diagnóstica temprana ha disminuido drásticamente la tasa de mortalidad por cáncer del cuello uterino. Los cambios en estas hormonas pueden ocasionar

El aparato reproductor y sus hormonas están involucrados en otras funciones además de la reproducción, incluso en la conservación y salud de otros tejidos. Los cambios en estas hormonas pueden ocasionar osteoporosis (pérdida de masa ósea), atrofia e inflamación de los tejidos deprivados de estrógeno (p. ej., vaginitis atrófica), alteraciones en el sistema cardiovascular y aumento en el riesgo de algunas variedades de cáncer (p. ej., cáncer del

endometrio mamario como consecuencia del exceso de estrógeno). La alteración del aparato reproductor en el que también pueden colaborar variantes únicas de los trastornos sistémicos como la diabetes gestacional y el síndrome hipertensivo de la preeclampsia-eclampsia.



### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cómo se presentan los trastornos del aparato reproductor femenino durante los años reproductivos?
2. ¿A qué puede atribuirse la falta de disminución en la tasa de mortalidad del cáncer ovárico a diferencia del cáncer cervicouterino?
3. ¿En qué consisten algunas de las consecuencias de la disfunción del aparato reproductor?

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

#### ANATOMÍA

Los órganos pélvicos reproductores incluyen la vagina, cuello, útero, trompas de Falopio y ovarios (figura 22-1). Los dos ovarios contiene miles de folículos, cada uno con un oocito y células de la granulosa circundante, que están incluidos en una matriz de células de la teca. Estas células generan productos paracrinos adicionales a los esteroides, los cuales son importantes en la maduración folicular y en la coordinación de los eventos durante la reproducción (cuadro 22-1). Las trompas de Falopio,

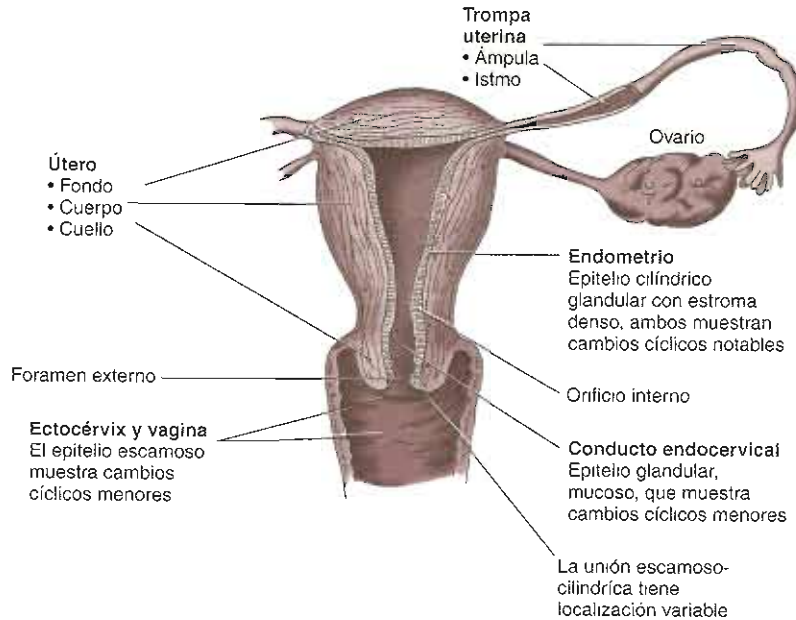


Figura 22-1. Referencias anatómicas del útero y de los órganos adyacentes. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE. *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies Inc. obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

que están abiertas al espacio peritoneal, conectan los ovarios con el útero. El útero contiene un recubrimiento interno sensible a las hormonas, llamada endometrio. Durante los ciclos sin embarazo, el sangrado menstrual es la culminación de ciclos mensuales de crecimiento, desarrollo y desprendimiento endometriales en respuesta a los cambios en las concentraciones sanguíneas del estrógeno y de la progesterona (figura 22-2). Además de la proliferación y la maduración, la participación del endometrio incluye una amplia variedad de productos endocrinos y paracrinos que fomentan la implantación embrionaria (cuadro 22-2). Por debajo del endometrio, el útero también contiene una capa muscular llamada miometrio, cuya contracción contribuye a los calambres con la menstruación y es necesario para expeler al feto durante el parto. El cuello está fijo al útero y permite el paso de la menstruación o del feto hacia la vagina, el tubo muscular que se abre dentro de la vulva.

Las mamas producen, almacenan y expulsan leche después de la estimulación hormonal y física apropiada (figura 22-3).

## DIFERENCIACIÓN Y MADURACIÓN SEXUALES DE LOS TEJIDOS DEPENDIENTES DE ESTRÓGENO

### Diferenciación sexual embrionaria

Dentro del embrión, los gametos principales se originan en el endodermo del saco vitelino, los alantoides y la por-

ción caudal del intestino del embrión y migran hacia el reborde genital en la quinta o sexta semanas de la gestación. Una vez en este lugar, se multiplican e inducen las gónadas masculinas o femeninas según la identidad de los cromosomas del sexo. En el varón, el gen SRY del cromosoma Y del sexo dirige el desarrollo de las gónadas masculinas (testículos). En ausencia de la influencia de este gen, la persona desarrollará gónadas femeninas (ovarios). La presencia de los testículos o de ovarios, normalmente una consecuencia del sexo cromosómico, determina el sexo gonádico de la persona.

Hasta la octava semana de gestación, no se puede reconocer el sexo del embrión; por tanto, a este periodo se le llama fase indiferente del desarrollo sexual. Después de este tiempo, ocurre la diferenciación de los genitales internos y externos, determinando el sexo fenotípico del individuo, que se desarrolla por completo después de la pubertad. Durante la embriogénesis, los genitales internos están formados por un sistema dual de conductos genitales dentro de reborde urogenital. El primero que se forma es el conducto de Wolff, seguido del conducto de Müller, que depende del desarrollo previo del conducto de Wolff. Después de ocho semanas de gestación, la producción de la sustancia inhibitoria de Müller (SIM) por las células de Sertoli en los testículos fetales ocasiona la regresión de los conductos de Müller, en tanto que la producción de testosterona por las células de Leydig resulta en la persistencia del conducto de Wolff y el desarrollo subsecuente de la próstata, epididimo y vesículas seminales. En ausencia de estas secreciones, en la mujer, los órganos reproductores internos se forman a partir de los conductos de Müller, en tanto que las estructuras

Cuadro 22-1. Productos endocrinos y paracrinos del ovario adicionales a los esteroides<sup>1</sup>

Productos	Compartimiento	Factores reguladores
Inhibina	Granulosa, teca, cuerpo lúteo	FSH, EGF, IGF-1, GnRH, VIP, TGF
Activita	Granulosa	FSH
Sustancia inhibidora de los conductos de Müller	Granulosa, <i>cumulus oophorus</i>	LH, FSH
Folistatina	Folículos	LH, FSH
Relaxina	Cuerpo lúteo, teca	s.d.
	Placenta, útero	PRL (?), LH, oxitocina, PG
Inhibidor de la meiosis del oocito	Líquido folicular	s.d.
Proteína reguladora del folículo	Líquido folicular, granulosa, lútea	FSH, GnRH
Activador del plasminógeno	Granulosa	s.d.
Proteínas de la membrana extracelular	Granulosa, líquido folicular	FSH, GnRH
Factor 1 de crecimiento semejante a la insulina	Granulosa	LH, FSH, GH, EGF, TGF, PDGF, estrógeno
Semejante al factor del crecimiento epidérmico	Granulosa, teca	Gonadotropinas
Factor transformador del crecimiento $\alpha$	Teca, intersticial	FSH
Factor de crecimiento básico del fibroblasto	Cuerpo lúteo	s.d.
Factor de crecimiento transformador $\beta$	Teca, intersticial, granulosa	Fibronectina, FSH, TGF- $\beta$
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas	Granulosa	s.d.
Factor del crecimiento neural	Ovario	s.d.
Pro-opiomelanocortina	Cuerpo lúteo, intersticial, lútea, granulosa	s.d.
Encefalina	Ovario	s.d.
Dinorfina	Ovario	s.d.
Hormona liberadora de gonadotropina	Ovario, líquido foliclar, granulosa	s.d.
Oxitocina	Cuerpo lúteo, granulosa	LH, FSH, PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>
Vasopresina	Ovario, líquido folicular	s.d.
Renina	Líquido folicular, teca, lútea	LH, FSH
Angiotensina II	Líquido folicular	s.d.
Factor natriurético auricular	Cuerpo lúteo, ovario, líquido folicular	s.d.
Inhibidor de la luteinización y estimulante de la luteinización	Líquido folicular	s.d.
Factor inhibidor del brote de gonadotropina	Granulosa	s.d.
Inhibidor del enlace al receptor de la hormona luteinizante	Cuerpo lúteo	s.d.
Neuropéptido Y, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P, péptido histidina-metionina, somatostatina	Fibras nerviosas	s.d.
Péptido intestinal vasoactivo	Fibras nerviosas	s.d.
c-mos	Oocitos	Del desarrollo

Clave: EGF = factor de crecimiento epidérmico; FSH = hormona foliculostimulante; GH = hormona del crecimiento GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; IGF = factor de crecimiento semejante a la insulina; LH = hormona luteinizante, s.d. = sin determinar; PDGF = factor del crecimiento derivado de las plaquetas; PG = prostaglandinas; PGF = prostaglandina F; PRL = prolactina; TGF = factor transformador del crecimiento; VIP = péptido intestinal vasoactivo.

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Ackland JF *et al.*: Nonsteroidal signals originating in the gonads. *Physiol Rev* 1992;72:731.

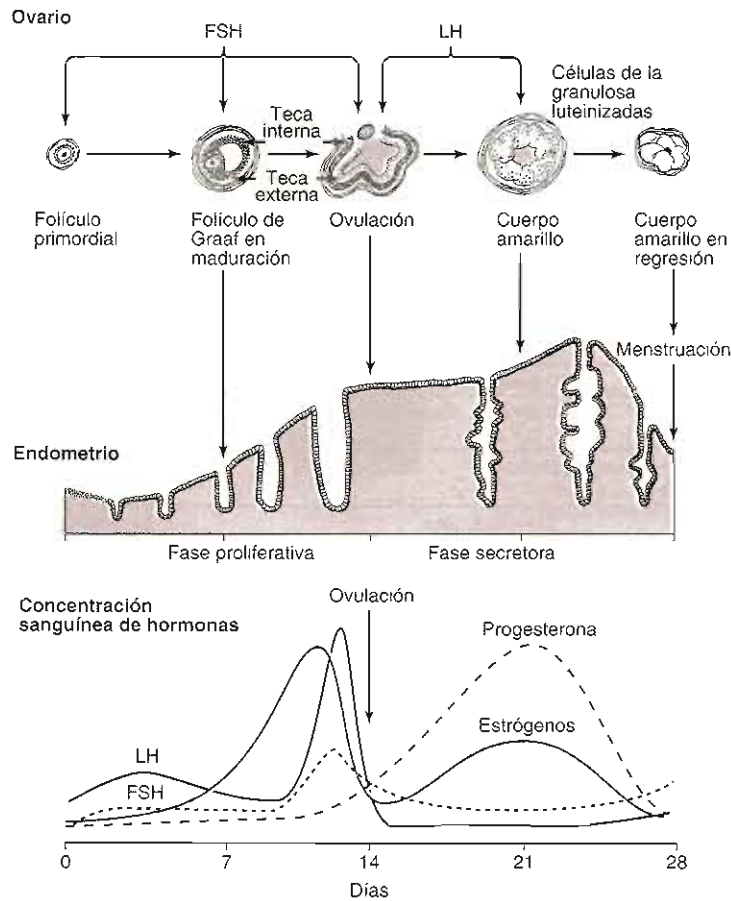


Figura 22-2. Cambios en el ovario, el endometrio y las concentraciones de la hormona sanguínea durante el ciclo menstrual. FSH = hormona estimulante del folículo; LH = hormona luteinizante. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicada por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

Cuadro 22-2. Productos endocrinos y paracrinós del endometrio<sup>1</sup>

Lípidos	Citocinas	Péptidos
Prostaglandinas	Interleucina 1 $\alpha$	Prolactina
Tromboxanos	Interleucina 1 $\beta$	Relaxina
Leucotrienos	Interleucina 6	Renina
	Interferón g	Endorfina
	Factor 1 estimulante de colonias	Factor de crecimiento epidérmico
		Factores de crecimiento similar a la insulina (IGF)
		Factor del crecimiento del fibroblasto
		Factor del crecimiento derivado de las plaquetas
		Factor del crecimiento transformador
		Proteínas fijadoras de IGF
		Hormona liberadora de corticotropina
		Fibronectina
		Factor de necrosis tumoral
		Péptido similar a la hormona paratiroides

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.

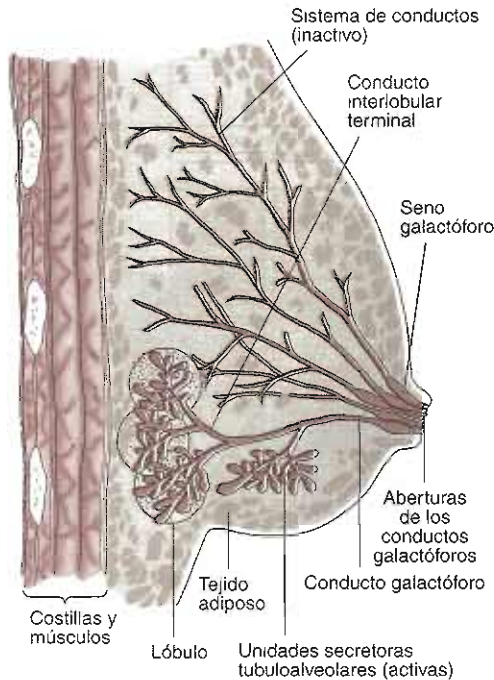


Figura 22-3. Esquema de la mama femenina para mostrar las glándulas mamarias con los conductos que desembocan en el pezón. Los círculos de los lobulillos no existen *in vivo*, pero se muestran con fines didácticos. El punteado indica el tejido conjuntivo laxo intralobulillar. (Reproducida con autorización de Junqueira LC, Carneiro J: *Basic Histology*, 10th ed. McGraw-Hill, 2003.)

de Wolff degeneran. De manera similar, los genitales externos de los varones se desarrollan en presencia de la testosterona; en ausencia de esta hormona, las estructuras embriológicas comunes ocasionan el surgimiento de los genitales externos femeninos. Por tanto, la exposición a los andrógenos resulta en la virilización de los genitales externos de los embriones femeninos; en tanto que la insuficiencia de andrógeno resulta en un desarrollo masculino defectuoso (figura 22-4). Por tanto, el fenotipo masculino es inducido, en tanto que las secreciones ováricas no son necesarias para la expresión del fenotipo femenino.

Durante el desarrollo, los ovarios femeninos contienen alrededor de 7 000 000 de oogonios a las 24 semanas de gestación. Aunque continúan su multiplicación, la mayor parte muere más o menos en esta época, de manera que al nacimiento quedan sólo aproximadamente 1 000 000 de oocitos primarios. Esta cantidad disminuye hasta aproximadamente 400 000 en la pubertad. Las oogonias supervivientes están detenidas en la profase de la meiosis I. La primera división de la meiosis no se completa hasta el momento de la ovulación y la segunda meiosis se completa con la fertilización. En realidad, durante toda la vida de una mujer, sólo aproximadamente 400 de estos oocitos maduran y se liberan mediante la ovulación; el resto muere en varias etapas de su desarrollo.

## Pubertad

Los caracteres sexuales secundarios se desarrollan en la pubertad (cuando tiene lugar la maduración de la capacidad para la función reproductora adulta). Con el inicio de la pubertad tienen lugar cambios, mal comprendidos, en el cerebro y en el hipotálamo, los cuales resultan en el establecimiento de la liberación a partir del hipotálamo de hormona liberadora de gonadotropina, al principio dependiente del sueño y más tarde una liberación verdaderamente pulsátil. Antes de la edad aproximada de 10 años en las niñas, la secreción de gonadotropina tiene lugar en escasas concentraciones, y no demuestra un carácter pulsátil. A partir de esta edad se pone en movimiento la liberación pulsátil de la GnRH y se inicia la foliculogénesis, lo que ocasiona cambios cíclicos en las concentraciones de estrógeno y progesterona. Estos cambios permiten a los tejidos dependientes de estrógeno, como las mamas y el endometrio, completar la maduración. A la aparición del primer periodo menstrual se le denomina menarquía.

## Tejidos dependientes de estrógeno

Los principales tejidos dependientes de estrógeno incluyen el cerebro, hipotálamo, hipófisis, ovario, mamas, vagina y el epitelio del útero y las trompas uterinas. La vagina está recubierta por un epitelio escamoso. Bajo la influencia de los estrógenos el epitelio vaginal acumula glucógeno, el cual se deposita en el lumen vaginal cuando células epiteliales se descaman (desprenden). La fermentación de este glucógeno a lactato a cargo de las bacterias vaginales normales conserva una barrera de pH bajo para los microorganismos patógenos. Aunque la vagina carece de glándulas, con la estimulación apropiada el líquido puede extravasarse a través del epitelio.



- ¿Cuál es la diferencia entre los sexos cromosómico, gonádico y fenotípico de una persona?
- ¿Cuál es el porcentaje aproximado del total de oocitos presente en los ovarios de una mujer en el momento del nacimiento que completan la maduración y se liberan con la ovulación en el transcurso de la vida reproductiva de dicha mujer?
- Describir algunos cambios que tienen lugar en la mujer con el inicio de la pubertad.

## CICLO MENSTRUAL

La función reproductiva normal de la mujer involucra una interacción coordinada entre el cerebro y los ovarios bajo la influencia de otros órganos como el hígado (el cual elabora la globulina fijadora de esteroides), las su-

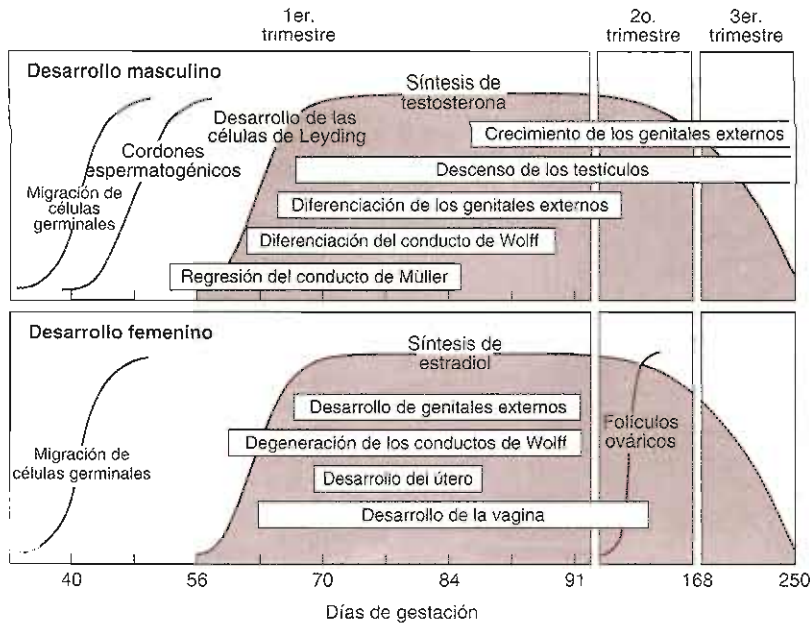


Figura 22-4. Cronometría de la diferenciación sexual masculina y femenina. (Reproducida con autorización de Griffin JE, Ojeda SR: *Textbook of Endocrine Physiology*, 2nd ed. Oxford Univ Press, 1992.)

prarrenales y la tiroides. Con esta coordinación los cambios cíclicos durante el curso del ciclo menstrual permiten a los órganos reproductores realizar funciones específicas en diferentes puntos a tiempo para optimizar las oportunidades de una reproducción exitosa. Cuando estos mecanismos no funcionan adecuadamente, el resultado puede ser la infertilidad, la alteración en el sangrado menstrual, la amenorrea o aun el cáncer.

El ciclo menstrual tiene tres fases: la fase folicular que casi siempre dura 14 días y culmina en la producción de un oocito maduro. Al principio, empieza a crecer un grupo foliculos, pero al final se elige un solo folículo dominante y el resto sufre un proceso de degeneración y muerte apoptótica, llamada atresia (figura 22-5). La fase folicular es seguida por la ovulación, en donde el folículo dominante libera su oocito maduro para ser transportado a través de las trompas uterinas para su fertilización y subsecuente implantación en un útero preparado. La tercera fase, la lútea, también dura aproximadamente 14 días y se caracteriza por la luteinización del folículo roto para producir el cuerpo lúteo. La fisiología de cada una de estas fases en el ciclo menstrual se entiende mejor al considerar tres compartimientos: neuroendocrino, ovárico y uterino (figura 22-6).

El eje neuroendocrino abarca el hipotálamo, la hipófisis y el ovario. Las neuronas dentro del hipotálamo sintetizan el péptido GnRH, y su secreción está modulada por los opioides y la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La GnRH es secretada directamente dentro de la circulación porta de la hipófisis en forma pulsátil. Esta pulsatilidad se requiere para una activación adecuada de su receptor localizado en los gonadotropos, que son cé-

lulas localizadas en la hipófisis anterior. En respuesta, los gonadotropos secretan los polipéptidos hormona foliculostimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), llamadas en forma colectiva gonadotropinas, que estimulan al ovario para producir estrógeno e inhibina. La inhibina suprime entonces la secreción de la FSH, pero no tiene efecto sobre la LH. El estrógeno también afecta la hipófisis por medio del aumento de la cantidad de receptores de la GnRH y su sensibilidad a la estimulación de la GnRH. Con la producción continua de estrógeno por los ovarios, se alcanza una concentración crítica durante el tiempo suficiente para ocasionar un incremento repentino del ciclo medio de la LH y la subsecuente ovulación. Después de este incremento repentino, los valores elevados de progesterona producidos por el cuerpo lúteo suprimen la liberación de gonadotropina durante toda la fase lútea.

Dentro del ovario, las LH y FSH llevan a la síntesis y secreción de hormonas esteroideas y proteínas paracrinas y autocrinas (cuadro 22-1), dirigiendo la maduración de un solo oocito para la ovulación. Durante la fase folicular temprana, la FSH estimula el crecimiento de un grupo de folículos y aumenta la producción de inhibina y activina en las células granulosa. La activina actúa en el ovario para aumentar el efecto de la FSH por medio del incremento de la actividad de la aromatasas y de la producción de receptores de la FSH y LH. La LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca, que es aumentada por la inhibina. Los andrógenos se difunden dentro de las células granulosa para convertirse en estrógeno a través de la reacción enzimática de aromatización. En tanto la fase folicular evoluciona, la



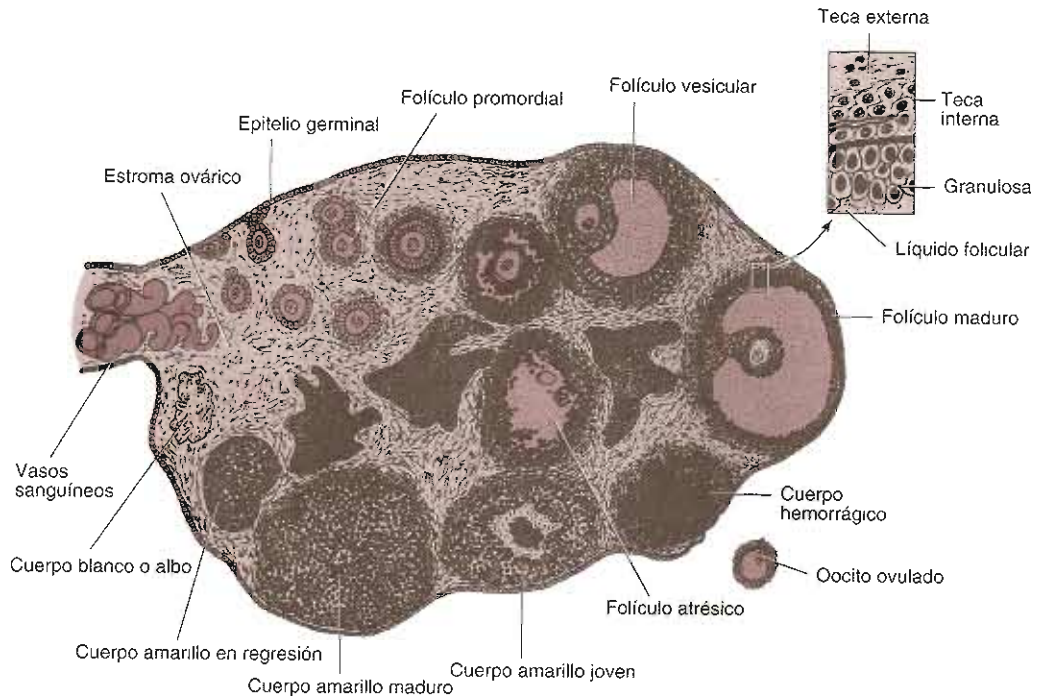


Figura 22-5. Diagrama del ovario de un mamífero para mostrar el desarrollo secuencial de un folículo y la formación del cuerpo lúteo. En el centro se muestra un folículo atrésico y la estructura de la pared en un folículo maduro se detalla en la parte superior derecha. (Reproducida con autorización de Gorbman A, Bern H: *Textbook of Comparative Endocrinology*, Wiley, 1962.)

producción de inhibina queda bajo el control de la LH, y el aumento en las cantidades de inhibina ocasionan una conversión adicional de andrógenos para producir los valores elevados de estrógeno necesarios para el incremento repentino de la LH.

El incremento repentino de la LH en el ciclo medio desencadena los pasos finales de la maduración del oocito y la reanudación de la meiosis dentro del folículo dominante. Los cambios en las prostaglandinas y proteasa foliculares permiten la lisis de la pared folicular ocasionando la ovulación. Las células foliculares remanentes después de la ovulación se desarrollan en una estructura denominada cuerpo lúteo que sintetiza y libera grandes cantidades de estrógeno y de progesterona. La secreción continua del cuerpo lúteo requiere la estimulación de LH; en su ausencia, ocurre degeneración.

El compartimiento uterino reacciona a los esteroides producidos en los ovarios a través del ciclo menstrual. Durante la fase folicular, el endometrio prolifera bajo la influencia del estrógeno, creando glándulas simples con secreciones escasas. En la fase lútea, los valores elevados de estrógeno y progesterona estimulan la maduración del endometrio, que desarrolla glándulas tortuosas ingurgitadas con secreciones escasas y proteínas (figura 22-2). Además, el endometrio secreta varios factores endocrinos y paracrinos (cuadro 22-2). Estos cambios son óptimos para la implantación. En ausencia de implantación, el cuerpo lúteo no puede sostener las concentraciones ele-

vadas de la producción de progesterona y no se puede mantener la vasculatura del endometrio. Esto ocasiona esfacelación del endometrio y el inicio de la menstruación que marca el nadir de los valores de estrógeno y progesterona, finalizando el ciclo (figura 22-2).

## Anticoncepción

Las píldoras para el control de la natalidad son medios farmacológicos para prevenir el embarazo mediante la interrupción de la regulación del tiempo preciso de los eventos dirigidos por las hormonas, necesarios para la

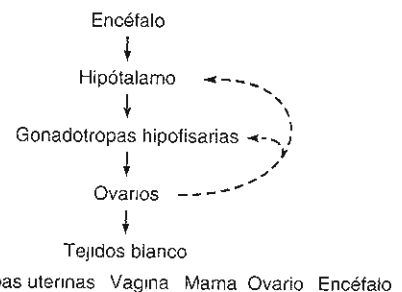


Figura 22-6. Eje neuroendocrino reproductivo femenino. Las flechas continuas indican estimulación; las flechas punteadas indican inhibición.

reproducción. Las fórmulas actuales incluyen progestinas solas, así como combinaciones de estrógenos y progestinas. La mayor parte de las preparaciones de estrógeno y progestina bloquean el incremento repentino de la LH a la mitad del ciclo, previniendo de este modo la ovulación. Sin embargo, otras acciones anticonceptivas incluyen efectos sobre los tejidos sensibles a estrógeno y progesterona, como la inducción de cambios en el moco cervical y el recubrimiento del endometrio, que no son favorables para el transporte del espermatozoide y la implantación embrionaria, respectivamente. Con el paso de los años, las píldoras para el control de la natalidad han usado cantidades menores de estrógeno y progestina. Esto mitiga los desagradables efectos colaterales de las náuseas y distensión, así como los peligrosos de la trombosis.

## FISIOLOGÍA DE LOS ESTEROIDES OVÁRICOS

Igual que la glándula suprarrenal, el ovario constituye una fábrica de esteroides. El ovario secreta tres tipos de esteroides: progesterona, con 21 carbonos; andrógenos, con 19 carbonos; y estrógenos, con 18 carbonos. La síntesis esteroide acontece mediante conversión, a partir del colesterol, en una serie de reacciones bioquímicas catalizadas por enzimas en las mitocondrias y en el retículo endoplásmico (capítulo 21). Generalmente la etapa limitante de la velocidad en la producción de esteroides corresponde a la escisión de la cadena lateral del colesterol dentro de la mitocondria, con el propósito de generar el núcleo esteroide básico, mismo que luego se modifica en el retículo endoplásmico para generar los diversos esteroides. Debido a que los esteroides se sintetizan en diversas vías mediante una cascada de reacciones enzimáticas, un bloqueo en una de las etapas (p. ej., como consecuencia de un defecto enzimático congénito o de la inhibición por ciertos fármacos) puede resultar en la falta de síntesis de un esteroide y el "derrame" de los precursores en otro.

Los mecanismos principales de la acción hormonal esteroide involucran la difusión a través de la membrana plasmática, el enlace del esteroide a las proteínas del receptor en el citoplasma o el núcleo, y después del movimiento al núcleo es necesaria la activación de la transcripción de ciertos genes mediante el enlace del complejo esteroide-receptor a regiones específicas del DNA. En esta vía el patrón de la expresión génica cambia en los diversos tejidos con respuesta a esteroide (es decir, aquellos con receptores para esteroides). Los receptores esteroideos confinados a la membrana han mostrado activar las cascadas de fosforilación reguladas casi siempre por los factores de crecimiento.



### AUTOEVALUACIÓN

7. ¿Cuáles son los tejidos blanco de la GnRH? ¿Cuáles los de las gonadotropinas? ¿Y de los esteroides ováricos?

8. ¿Por qué es importante la secreción pulsátil de la GnRH?
9. ¿En qué consisten algunas de las características especializadas de la acción de la GnRH?
10. ¿En qué consisten los efectos específicos de las gonadotropinas sobre el ovario?
11. ¿En qué difiere la estructura del recubrimiento uterino en la etapa media proliferativa comparada con las etapas secretoras tardías y en qué consisten los eventos relacionados con la reproducción que se optimizan en cada etapa?
12. ¿Cuáles son los productos elaborados por la célula granulosa del folículo en el transcurso de la vida de éste?

## EMBARAZO

### Requisitos para un embarazo exitoso

Para el establecimiento y término exitoso de un embarazo deben acontecer diversos cambios en los órganos reproductores y en otros órganos. La fecundación requiere una ovulación exitosa captura del oocito maduro por las fibras de las trompas uterinas y su transporte hacia el útero. Debido a que la fertilización ocurre por lo común en el ampulla, también requiere un transporte efectivo de espermatozoide viable dentro de la trompa uterina.

Después de la implantación, se forma una placenta que consiste en dos capas funcionales, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto, así como una capa materna adyacente, la decidua endometrial con el núcleo mesenquimatoso subyacente (figura 22-7). La placenta permite la oposición íntima de las circulaciones materna y fetal para el intercambio de nutrientes, oxígeno y productos de desperdicio. Además, la placenta secreta muchas hormonas importantes, incluyendo una hormona parecida a la LH llamada gonadotropina coriónica humana (hCG). A diferencia de la secreción de LH por los gonadotropos de la hipófisis anterior, la secreción placentaria de la hCG no se inhibe por los valores elevados de estrógeno y progesterona. La hCG mantiene el cuerpo lúteo por un periodo de 8 a 10 semanas hasta que se haya desarrollado la capacidad total productora de progesterona de la placenta. En ese punto, los valores de la hCG bajan y la placenta madura produce progesterona de la provisión materna de colesterol (figura 22-8). Otros factores producidos por la placenta incluyen la hormona del crecimiento placentario (GH-P) y una proteína parecida a la hormona del crecimiento llamada somatomamotropina coriónica humana (hCS), también conocida como lactógeno placentario (hPL) (cuadro 22-3).

Durante la mayor parte del embarazo, el feto proporciona andrógenos a la placenta, los cuales se utilizan para elaborar estrógenos que se secretan en la circulación materna (figura 22-9). Esto refleja la acción de una zona especial en la corteza suprarrenal fetal incorporada a la producción de andrógeno. Hacia el final del embarazo, el

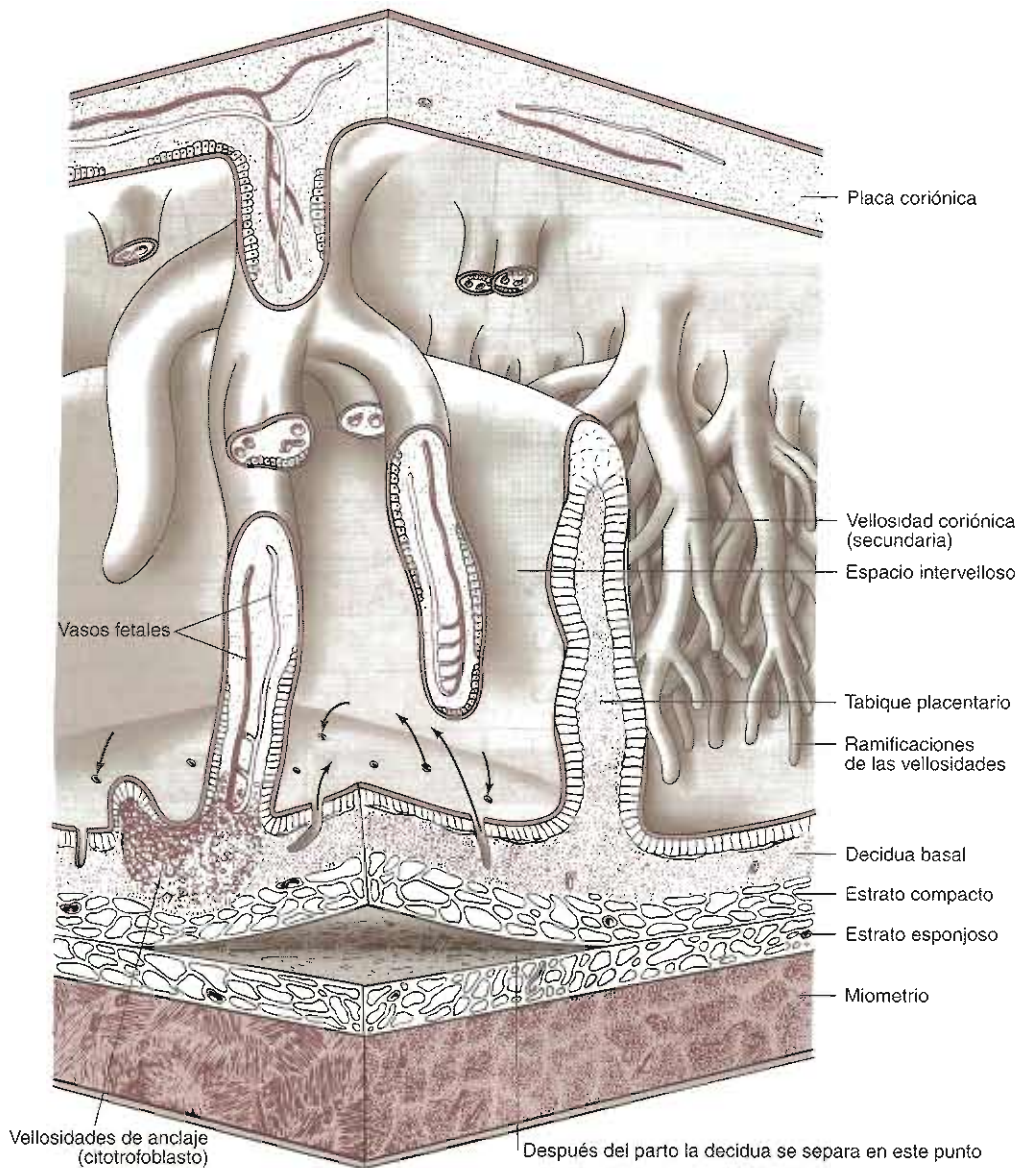


Figura 22-7. Anatomía de la placenta. (Reproducida con autorización de Copenhaver WM, Kelly DE, Wood RL: *Bailey's Textbook of Histology*, 17th ed. Williams & Wilkins, 1978.)

inicio de la secreción de la ACTH por la hipófisis fetal desencadena la producción de cortisol en la suprarrenal fetal, en adición al andrógeno. Este cambio puede tener alguna participación en el desencadenamiento del inicio del trabajo de parto.

Además de los cambios en los órganos con funciones específicas de embarazo, tienen lugar diversos cambios fisiológicos en otros esenciales sistemas de órganos maternos. Estos cambios incluyen el incremento en el volumen sanguíneo (hacia la mitad del tercer trimestre aumenta más de 40%), el incremento del agua corporal

total (un aumento entre 6 y 8 L), y el incremento en el gasto cardíaco debido al mayor volumen por latido (aumenta en 30%) y a la mayor frecuencia cardíaca (aumenta en 15%). Como resultado del incremento en el volumen respiratorio (capítulo 9) se observa un incremento impresionante en la ventilación por minuto (incremento de 50% comparado con el estado previo al embarazo), sin cambio en la frecuencia respiratoria. También se presentan incrementos drásticos en el flujo sanguíneo renal y en la velocidad de filtración glomerular (aumenta en 40%). La mayor parte de estos efectos se relacionan,

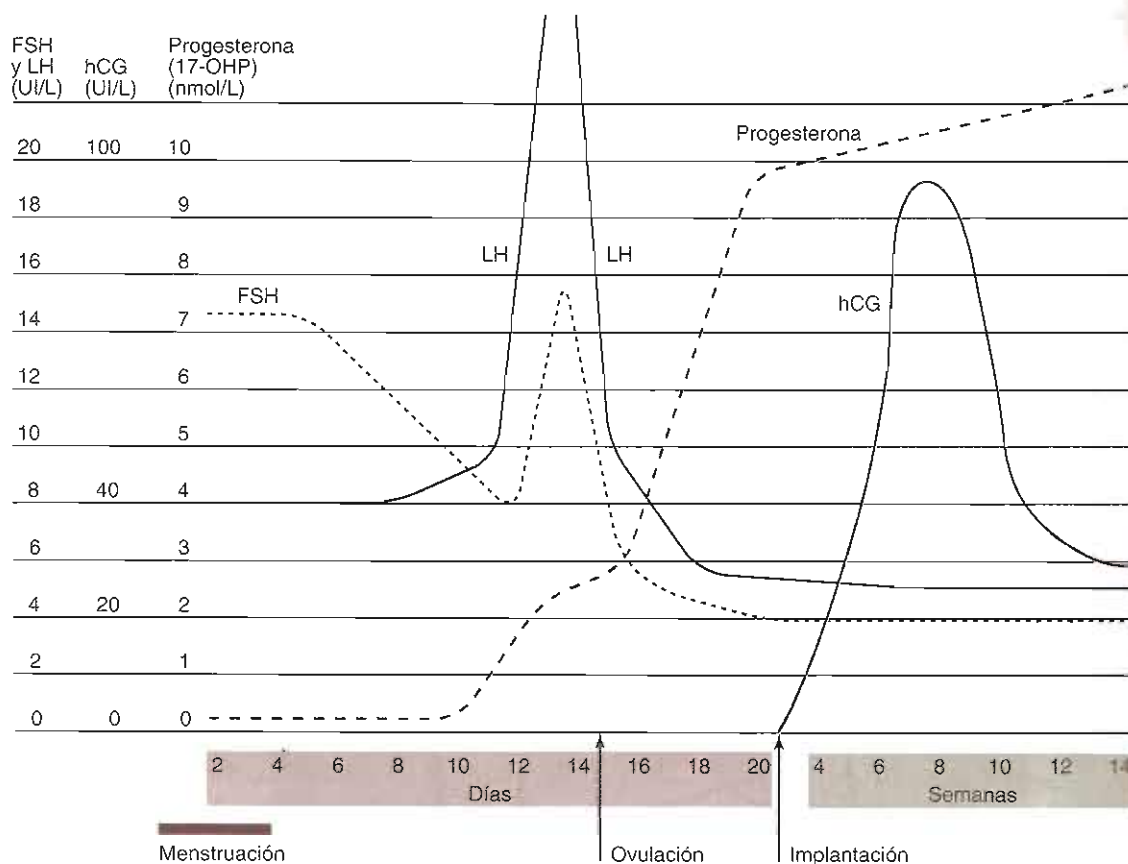


Figura 22-8. Producción de hormonas durante el embarazo. FSH = hormona foliculostimulante; LH = hormona luteinizante; hCG = gonadotropina coriónica humana. (Reproducida con autorización de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.)

en vías complejas, con los efectos de las hormonas esteroideas ocasionados durante el embarazo.

### Participación de los esteroides en el embarazo

La participación precisa de los diversos esteroides en el embarazo se comprende de manera incompleta. Las participaciones demostradas y propuestas de la progesterona en el embarazo incluyen: 1) la promoción de la implantación; 2) la supresión de la respuesta inmunitaria materna a los antígenos fetales, lo cual evita el rechazo del feto; 3) la adaptabilidad cardiovascular; 4) la provisión de un sustrato para la elaboración de glucocorticoides y mineralocorticoides a cargo de la suprarrenal fetal; 5) la conservación del sueño uterino a lo largo de la gestación; y 6) una participación en el parto. Los estrógenos contribuyen a: 1) volumen de expansión; 2) remodelación cardíaca; y 3) producción preparativa de factores coagulantes.

### La somatomamotropina coriónica humana y la homeostasia del combustible en el embarazo

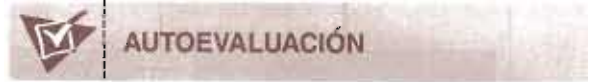
Otro ejemplo de las interacciones feto-placenta-madre se observa en las acciones de la hCS (figura 22-10). Al parecer esta hormona "contrarreguladora", es decir, una hormona cuyas acciones se oponen a las de la insulina, sirve como una defensa contra la hipoglucemia fetal. Desde el punto de vista metabólico, el embarazo constituye una variante de la "emaciación acelerada" caracterizada por la hipoglucemia en ayuno, ya que los sustratos de combustible producidos por la madre se utilizan por el feto en crecimiento. La hCS producida por la placenta en respuesta a la hipoglucemia sirve para incrementar la lipólisis, y de esta manera aumentan las concentraciones de los ácidos grasos libres maternos y al final la glucosa sanguínea y las concentraciones de cetona. Esta participación "diabetógena" de la hCS constituye una carga adicional importante para el compartimento materno, y

**Cuadro 22-3. Productos endocrinos y paracrinos en el embarazo distintos de los esteroides<sup>1</sup>**

Compartimiento fetal	Compartimiento placentario	Compartimiento materno
proteína	Hormonas hipotalamiformes	Proteínas de la decidua
	GnRH	Prolactina
	CRH	Relaxina
	TRH	IGFBP-1
	Somatostatina	Interleucina 1
	Hormonas Hipofisiformes	Factor 1 estimulantes de colonias
	hCG	Proteína endometrial relacionada con la progesterona
	hCS	Proteínas del cuerpo lúteo
	hGH	Relaxina
	hCT	Prorenina
	ACTH	
	Factores de crecimiento IGF/1	
	Factor de crecimiento epidérmico	
	Factor del crecimiento derivado de las plaquetas	
	Factor del crecimiento fibroblástico	
	Factor $\beta$ del crecimiento	
	Transformador Inhibina	
	Activita	
	Citocinas	
	Interleucina 1	
	Interleucina 6	
	Factor estimulante de colonias	
	Otros	
	Opiáceos	
	Prorenina	
	$\beta$ glucoproteína específica del embarazo	
	Proteína A plasmática asociada con el embarazo	

Reproducido con autorización de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.

contribuye a la tendencia de la diabetes mellitus para evidenciarse durante el embarazo en las personas susceptibles. Normalmente la glucosa constituye la principal fuente de combustible para el feto. Sin embargo, en el caso de una privación de glucosa, las cetonas proporcionan un suministro inmediato y urgente de combustible (como lo hacen en la emaciación) para la madre y, a través de la placenta, para el feto.



13. ¿Cómo se conserva el cuerpo lúteo hasta que la placenta se ha desarrollado adecuadamente?
14. ¿Cuáles son algunas de las posibles participaciones de los esteroides durante el embarazo?
15. ¿A qué se debe que la diabetes mellitus de reciente inicio constituya una complicación frecuente del embarazo?

## LACTANCIA

### Estructura y desarrollo de la mama

Los rudimentos para el desarrollo mamario se establecen durante el desarrollo embrionario. En la pubertad, el aumento en las concentraciones de estrógeno estimula el crecimiento mamario como uno de los caracteres sexuales femeninos secundarios.

El crecimiento mamario involucra la proliferación y ramificación de los conductos galactóforos, así como las acumulaciones de tejido adiposo y conjuntivo. En la mama madura cada conducto galactóforo terminal drena los racimos de unidades secretoras tubuloalveolares recubiertas por células epiteliales secretoras de leche, y está suspendido en un tejido adiposo bien poblado de linfocitos. La mama femenina madura consiste en un racimo de 15 a 25 conductos galactóforos, cada uno emergiendo de manera independiente en el pezón (figura 22-3). Tanto la fase puberal como la de embarazo del crecimiento mamario requieren la influencia permisiva de los glucocorticoides, tiroxina e insulina para su desarrollo completo, y sus acciones son potenciadas por el estrógeno y la progesterona.

### Inicio y conservación de la síntesis y secreción de la leche

Durante el embarazo, la prolactina, progesterona y la somatomotropina coriónica tienen una participación dominante en la estimulación del crecimiento de la mama y la capacidad para la producción de leche. Sin embargo, la lactancia real o la liberación de leche se inhibe con las grandes concentraciones de estrógeno y progesterona previas al parto. Después del alumbramiento de la placenta, disminuyen drásticamente las concentraciones de estrógeno y de progesterona, y retiran este blo-

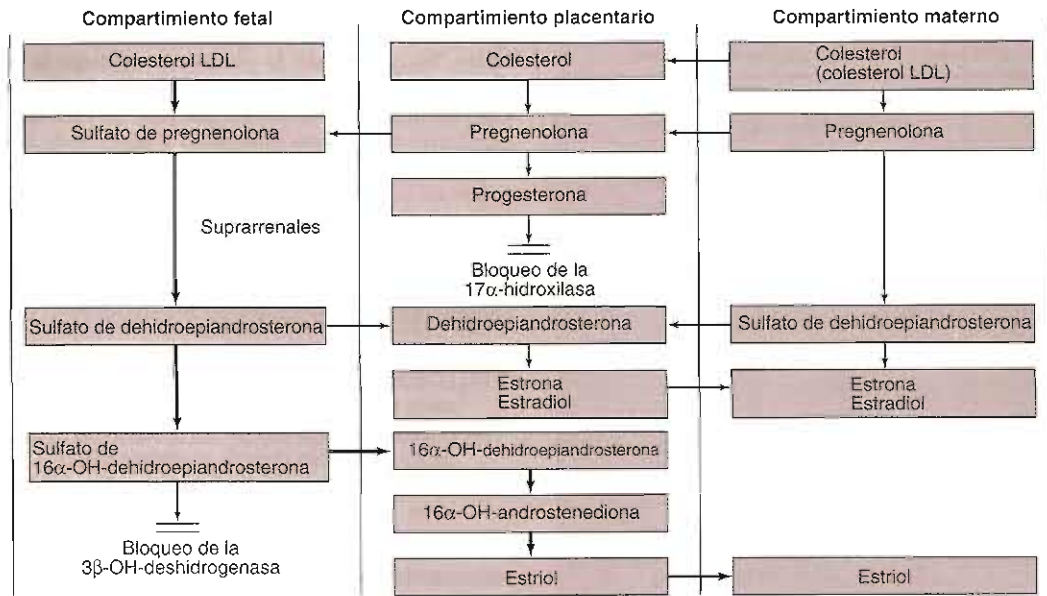


Figura 22-9. Cooperación feto-placenta-madre en la esteroidogénesis. LDL = lipoproteínas de baja densidad. (Reproducida con autorización de Speroff *et al.*: Regulation of the menstrual cycle. En: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.)

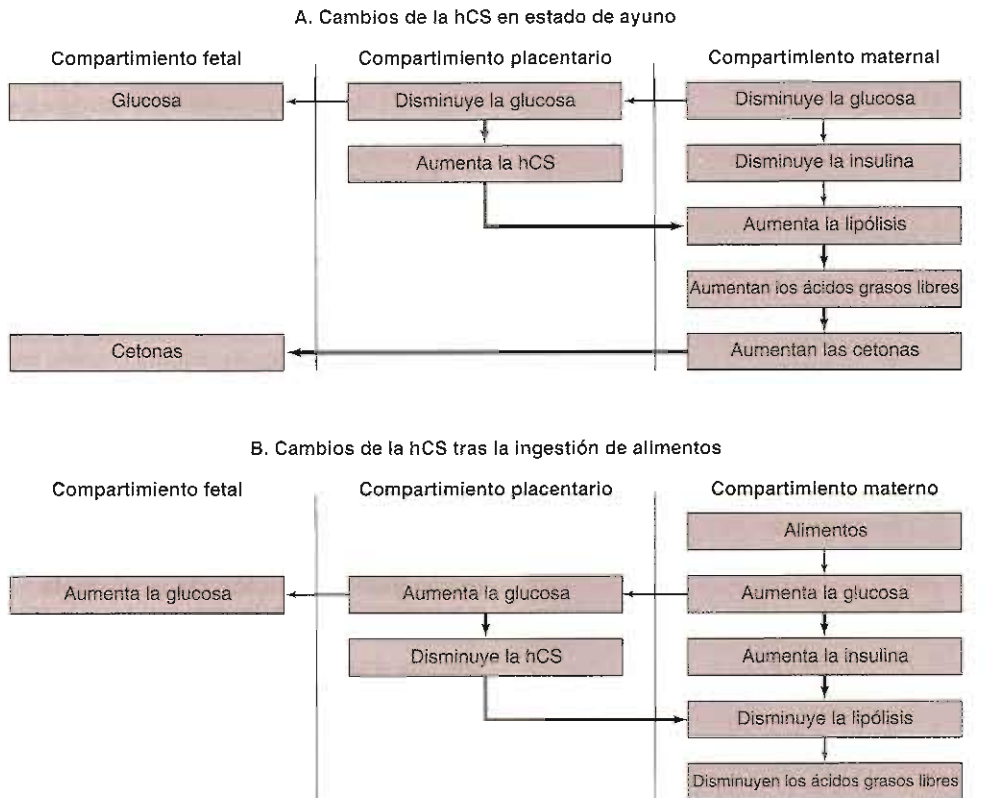


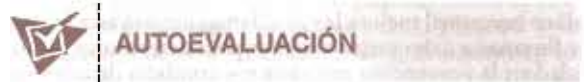
Figura 22-10. Cooperación feto-placenta-madre en la homeostasia de los elementos energéticos. hCS = somatomatotropina coriónica humana. (Reproducida con autorización de Speroff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.)

queo. La conservación de la secreción láctea requiere la acción conjunta de factores provenientes de las hipófisis anterior y posterior, así como las interacciones entre el lactante y la madre (figura 22-11). La succión estimula las vías neurales aferentes supresoras de las concentraciones de la dopamina en el hipotálamo, y de esta manera conservan las grandes concentraciones de prolactina necesarias para la síntesis láctea. Al mismo tiempo, la succión (y otros estímulos como el llanto del lactante) estimula las fibras nerviosas sensitivas aferentes que promueven la síntesis, el transporte y la secreción de la oxitocina proveniente de la hipófisis posterior. La oxitocina estimula la contracción de la célula mioepitelial mamaria y de esta manera da origen a la expulsión de la leche del alveolo epitelial mamario y al exterior del pezón.

Hacia el término del embarazo se presenta un incremento en la población del linfocito en la vasculatura y el tejido conjuntivo de la mama. Estos linfocitos secretan IgA en el torrente sanguíneo local, desde donde las células epiteliales mamarias captan dichas IgA. Mediante el proceso de transcitosis, la IgA cruza las células epiteliales mamarias para depositarse en la secreción luminal (leche). Este mecanismo, acoplado con el transporte transplacentario de la IgG materna, tiene la responsabilidad de conferir la inmunidad pasiva al recién nacido. La secreción mamaria más temprana después del parto, denominada calostro, tiene un contenido particularmente grande de inmunoglobulina.

La elevada concentración de prolactina que se conserva durante la lactancia también tiene un efecto anticonceptivo, sobre todo mediante la inhibición de la

secreción pulsátil de la GnRH. Se desconoce el mecanismo preciso, pero puede involucrar un asa de retroalimentación corta en la cual la prolactina estimula la liberación de la dopamina, y ésta, a su vez, aumenta la liberación de los opiáceos endógenos, lo cual inhibe la secreción de la GnRH. También puede haber efectos de la prolactina directamente sobre el ovario que contribuyan a la amenorrea y la anovulación de la lactancia. Sin embargo, debe hacerse notar que el efecto anticonceptivo de la prolactina es sólo moderado y, por tanto, poco confiable.



16. ¿Cuáles hormonas están involucradas en el desarrollo de las mamas?
17. ¿A qué se debe que la leche rara vez se secrete antes del parto?
18. ¿En qué consiste el probable mecanismo de la amenorrea durante la lactancia?

## MENOPAUSIA

La menopausia constituye el punto en la vida de una mujer en el cual se interrumpen los ciclos menstruales, como resultado del agotamiento del suministro de folículos funcionales en el ovario. Diez años antes de la menopausia, aproximadamente a los 40 años de edad, las funciones reproductivas empiezan a disminuir. Esto se manifiesta como la disminución en la frecuencia de la ovulación y las alteraciones en los patrones menstruales. Durante este tiempo, a pesar de la secreción de las FSH y LH estimuladas por GnRH, se produce menos estrógeno debido a la relativa escasez e insensibilidad de los folículos remanentes. Este periodo transitorio de menor función reproductiva cerca de la menopausia se denomina climaterio.

Durante la transición climaterica, el estado de cambios hormonales en la mujer de un estado cíclico abundante en estrógeno a un estado posmenopáusico de escasez de estrógeno, pueden presentarse síntomas vasomotores como los bochornos, la sudoración y los escalofríos, así como síntomas psicológicos como irritabilidad, tensión, ansiedad y depresión. Después de la menopausia, pueden acontecer otros cambios más graduales. Además de la atrofia en los tejidos dependientes de estrógeno como el epitelio vaginal, dichos cambios incluyen la pérdida gradual de la densidad ósea denominada osteoporosis. Toda vez que la falta de estrógeno también resulta en la incapacidad para inhibir la secreción de gonadotropina en una modalidad de retroalimentación negativa, en la mujer posmenopáusica aumentan mucho por lo general las concentraciones de LH y de FSH.

A partir de las células de la teca en el estroma ovárico residual, continúa una producción importante de andrógeno, incluso en ausencia de crecimiento folicular. Los andrógenos ováricos y suprarrenales pueden conti-

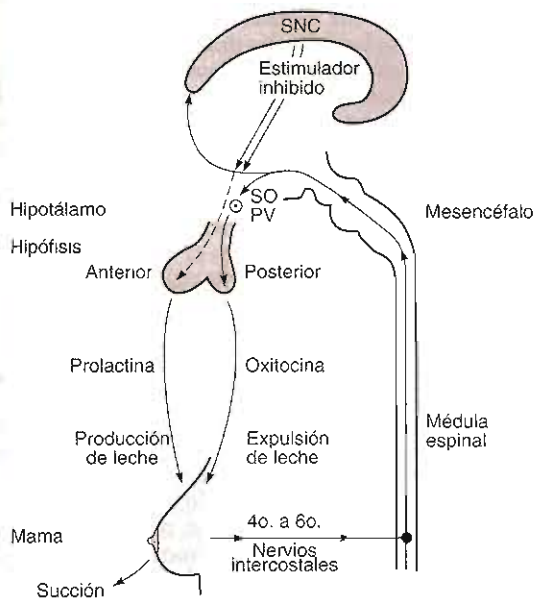


Figura 22-11. Participación de los factores de la hipófisis anterior y posterior en la síntesis y secreción láctea. (SO, núcleo supraóptico; PV, núcleo paraventricular.) (Reproducida con autorización de Rebar RW: The breast and physiology of lactation. En: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Creasy RK, Resnick R [editores]. Saunders, 1984.)

nuar aromatizándose a andrógenos por el tejido adiposo y los folículos pilosos, incluso en mujeres posmenopáusicas. La importancia de la aromatización periférica respecto a la intensidad de los síntomas de la menopausia puede variar entre las personas.

En la bibliografía médica, la menopausia a menudo se describe como una "endocrinopatía", en especial como un trastorno por deficiencia de estrógeno. Para tratar los síntomas vasomotores y la osteoporosis, a menudo se prescribía el tratamiento de reemplazo hormonal. Dada la interacción del estrógeno en el sistema cardiovascular, se ha considerado también que el tratamiento de reemplazo hormonal mejora los problemas cardiovasculares, y se llevaron a cabo varios estudios para determinar su utilidad en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardíaca coronaria. Sin embargo, los resultados de estos estudios no mostraron beneficio en la protección cardiovascular con el tratamiento de reemplazo hormonal. La *Women's Health Initiative* también mostró que el aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica y cáncer mamario invasivo asociados con el reemplazo de estrógeno y progesterona, sobrepasaban el beneficio de menos problemas de cáncer de colon y fracturas de cadera. El tratamiento con la terapia de reemplazo de estrógeno sin progesterona en mujeres a las que se les había realizado histerectomía no mostró ningún aumento en el cáncer de mama, pero en cambio sugirió una prevención posible de este cáncer. Los otros riesgos y beneficios fueron similares. Desde estos estudios, se reconoce que el tratamiento de reemplazo hormonal no debe usarse para la prevención cardiovascular, o ser iniciado en mujeres mayores de 60 años de edad. El uso para el alivio sintomático de los síntomas menopáusicos es todavía apropiado después de asesorar a la paciente acerca de los riesgos y beneficios globales del tratamiento.



### AUTOEVALUACIÓN

19. ¿Cuáles son los síntomas de la menopausia?
20. ¿Cuál es la fuente principal de los estrógenos presentes en el torrente sanguíneo de las mujeres posmenopáusicas que no reciben terapéutica de reemplazo estrogénico?
21. Comparar las concentraciones de la LH y de la FSH antes de la pubertad, durante los años reproductivos y después de la menopausia.

## GENERALIDADES SOBRE LOS TRASTORNOS DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

Muchos trastornos reproductivos femeninos pueden seguirse hasta un determinado punto del eje de retroali-

mentación neuroendocrina y, por tanto, pueden categorizarse como resultantes de disfunciones central (hipófisis, hipotálamo u otros centros cerebrales superiores con influencia sobre el hipotálamo) o de órgano terminal (tejidos ovárico o blanco, p. ej., uterino).

### TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN CENTRAL-HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

Cualquier cambio en la frecuencia y amplitud precisas en la secreción de la GnRH por el hipotálamo puede resultar en modificación de la capacidad de respuesta hipofisaria (p. ej., regulación a la baja de los receptores de GnRH o modificación en la secreción de gonadotropina). La modificación en la función hipofisaria, a su vez, resulta en modificación de la función ovárica (p. ej., esteroidogénesis inadecuada con o sin anovulación) y modificación en la respuesta del tejido blanco (p. ej., atrofia endometrial y anomalías menstruales). Muchos estímulos centrales (p. ej., estrés psíquico) y periféricos (p. ej., contenido corporal de grasa) que afectan la liberación pulsátil de la GnRH se integran en el hipotálamo. Por tanto, la modificación en la liberación de la GnRH a partir del hipotálamo constituye una causa en extremo frecuente de amenorrea (p. ej., en las mujeres atletas).

### TRASTORNOS DEL OVARIO

La función ovárica apropiada involucra la capacidad de respuesta a las gonadotropinas, a la viabilidad intrínseca de los folículos y a una miríada de interacciones paracrinas dentro y entre los folículos individuales. El síndrome de ovario poliquístico constituye un ejemplo de disfunción ovárica debida a la autopetpetuación del ciclo de interrelaciones de retroalimentación modificadas (véase después). El síndrome de ovario poliquístico se manifiesta por anovulación, hirsutismo, esterilidad, dislipidemia y sangrado uterino anormal o amenorrea.

### TRASTORNOS DEL ÚTERO, TROMPAS DE FALOPIO Y VAGINA

Toda vez que el sangrado menstrual normal consiste de manera más directa en una función del estado de crecimiento del endometrio uterino, los trastornos del útero, entre los cuales se incluyen disfunción hormonal, miomas (fibroides), los tumores benignos del miometrio subyacente y el propio cáncer del endometrio, a menudo se presentan con sangrado vaginal anormal.

Las infecciones pélvicas pueden producir adherencias y cicatrices del útero o de las trompas uterinas que resultan en dolor crónico e infertilidad. La presentación inicial casi siempre incluye dolor abdominal y pélvico (cervicouterino y del anexo), así como hipertermia, un conteo elevado de eritrocitos o un cultivo endocervical positivo. Los agentes infecciosos comunes incluyen gonorrea, bacterias anaerobias y *Chlamydia*. Por lo general están implicados múltiples microorganismos. El trata-



amiento agresivo con antibióticos es importante en el manejo de estas infecciones para limitar el daño a las estructuras reproductoras sensibles. Las infecciones pélvicas se pueden desarrollar como abscesos tuboováricos que requieren drenaje quirúrgico.

## TRASTORNOS DEL EMBARAZO

Los eventos normales del embarazo ponen en operación una etapa de muy variados trastornos locales y sistémicos. Por ejemplo, al parecer las anomalías en el proceso de implantación ponen en movimiento eventos que dan lugar a predisposición a abortos recurrentes y la preeclampsia-eclampsia (véase después). Además, las predisposiciones genéticas a la enfermedad que de lo contrario podría permanecer latente durante decenios, pueden manifestarse por primera vez y a menudo transitoriamente durante el embarazo.

Un buen ejemplo de esto último lo constituye la predisposición genética al desarrollo de diabetes mellitus. Como se comenta antes, el embarazo consiste en un estado contrarregulador con incrementos en múltiples hormonas que aumentan la glucosa sanguínea, en especial la hCS. Debido a las características insulinoresistentes del embarazo, el control de la glucosa en sangre en las diabéticas que se embarazan es más difícil. Las pacientes no diabéticas también pueden desarrollar diabetes transitoria durante el embarazo (diabetes mellitus gestacional). La diabetes mellitus gestacional es más frecuente que la diabetes mellitus pregestacional y afecta a 2 a 5% de todos los embarazos en EUA. Muchas de estas personas van a presentar la diabetes mellitus tipo 2 en la vida tardía.

El mal control de la glucosa sanguínea durante el embarazo tiene efectos notables sobre la madre, sobre la evolución del embarazo y sobre el feto. La retinopatía y la nefropatía maternas pueden aparecer primero durante el embarazo, aunque es probable que el embarazo no modifique la intensidad a largo plazo de la enfermedad materna. Durante el embarazo se presenta una mayor incidencia de complicaciones agudas de la diabetes, entre las que se incluyen la cetoacidosis, la hipoglucemia y las infecciones. Las pacientes con diabetes mellitus gestacional y pregestacional están en mayor riesgo de preeclampsia-eclampsia. El mal control de la glucosa también incrementa la tasa y el riesgo de cesárea con las morbilidades anestésica y quirúrgica concomitantes.

Los efectos sobre el feto del mal control de la glucosa son incluso más profundos. Se incrementan las anomalías congénitas, igual que las muertes fetales inexplicables y los abortos espontáneos. No se comprende bien la manera en la cual la diabetes gestacional incrementa el riesgo de anomalías congénitas. Algunos estudios involucran modificaciones en los metabolismos del mioinositol y de la prostaglandina. Otros estudios han demostrado efectos embriopáticos de los radicales libres del oxígeno generados en grandes concentraciones en los embarazos diabéticos.

La macrosomía fetal (tamaño corporal grande) aumenta en las pacientes diabéticas con un control pobre. El aumento en la glucosa sanguínea materna desencadena

un incremento en la secreción de la insulina fetal y ocasiona fetos de mayor tamaño. Conforme el feto se agranda, se incrementa el riesgo de desproporción fetopélvica que contribuye a los nacimientos vaginales traumáticos o a un aumento en la frecuencia de las cesáreas. También se presentan hipoglucemia, hipocalcemia, policitemia e hiperbilirrubinemia neonatales.

Las grandes concentraciones de esteroides y de otros productos en el embarazo pueden dar lugar a una amplia variedad de otras complicaciones médicas graves. Así, el embarazo se asocia paradójicamente con hemorragia y trombosis (cuadro 22-4). Ambos padecimientos se relacionan con las funciones especiales de la placenta y las adaptaciones de ésta en el curso de la evolución en los mamíferos.

La separación de la placenta de la pared del útero significa una amenaza de hemorragia masiva que pone en peligro la vida, por la íntima aposición de la placenta al suministro sanguíneo materno, 10% del cual se introduce al útero. Como una adaptación a este riesgo, el embarazo es un estado hipercoagulable, establecido en parte por la estimulación de estrógeno de las proteínas de coagulación hepáticas. Desde el punto de vista fisiológico este aumento en la tendencia a la coagulación y la disminución en la actividad del sistema fibrinolítico pueden servir para controlar la hemorragia posparto. Desde el punto de vista patológico, estos mismos factores poseen un riesgo de trombosis (cuadro 22-4) inapropiada. Se ha calculado que el riesgo de tromboflebitis aumenta cerca de 50 veces en el primer mes del posparto, comparado con el estado antes del embarazo. Cuando la trombosis ocurre, el tratamiento se complica por los riesgos teratogénicos asociados con el tratamiento estándar con warfarina. Por tanto, a las pacientes embarazadas con trombosis se les da un tratamiento con heparina subcutánea.

### Amenaza de aborto, embarazo ectópico y trastornos placentarios

Al menos 15% de todos los embarazos terminan en aborto espontáneamente como resultado de factores genéti-

**Cuadro 22-4. Factores predisponentes de trombosis en el embarazo**

Factor	Mecanismos
Efectos del estrógeno	Modificaciones en el flujo sanguíneo que causan incremento de la estasis
	Incremento en la viscosidad sanguínea debida a deterioro en la deformabilidad eritrocitaria
	Activación de la coagulación debida a incrementos en los factores I (fibrinógeno), VII, VIII, IX, X y XII; y a disminución en la antitrombina III
Efecto no estrogénico	Disminución de la actividad fibrinolítica

cos o ambientales antes del periodo en que puede lograrse la vida extrauterina (aproximadamente semana 24 de gestación y 750 g de peso corporal). El aborto inevitable se presenta con sangrado abundante, dolor y dilatación del orificio interno. Se considera amenaza de aborto cuando se presenta sangrado uterino indoloro con el cuello no borrado, cerrado.

Para las pacientes que presentan sangrado vaginal y dolor en el primer trimestre, el aborto se debe distinguir del embarazo molar y del ectópico. El embarazo ectópico resulta de la implantación del blastocito dentro del recubrimiento de la trompa en vez de en el endometrio. Las trompas de Falopio dañadas o cicatrizadas por infecciones pélvicas previas o endometriosis impiden el tránsito del óvulo maduro y ocasionan una predisposición para los embarazos ectópicos. En este lugar, el embrión no es viable, pero su crecimiento genera ruptura y hemorragia que potencialmente pone en peligro la vida, a menos que se remueva quirúrgicamente. El diagnóstico se hace por medio del fracaso de la  $\beta$ -hCG para elevarse de manera apropiada en las primeras semanas del embarazo y por la falla para localizar un embarazo intrauterino por medio de la ultrasonografía.

El sangrado durante el tercer trimestre se asocia frecuentemente con placenta previa (obstrucción placentaria que obstruye todo o parte del orificio interno del cuello uterino) o desprendimiento de placenta (separación prematura de una placenta con implantación normal después del tercer trimestre de la gestación). Las mujeres que han tenido múltiples embarazos previos están en riesgo de placenta previa, lo cual se estima se debe a la formación de tejido cicatrizal proveniente de implantaciones previas. El desprendimiento de placenta se debe a la hemorragia en la capa de la decidua secundaria a rotura vascular, y se asocia con hipertensión, tabaquismo y embarazos múltiples, todo lo cual es de esperarse que afecte el estado de la vasculatura placentaria. La hemorragia puede ser masiva y poner en peligro la vida.

### Enfermedad trofoblástica

Los embarazos molares consisten en crecimientos anormales debidos a la proliferación trofoblástica (mola hidatidiforme). Rara vez esto coexiste con un feto (mola parcial). La incidencia en EUA es de aproximadamente 1 caso por cada 1 500 embarazos, pero en ciertas regiones de Asia llega a una cifra tan grande como 1 en cada 125. En las molas completas el tejido tiene mayor potencial maligno y en su totalidad tiene origen progenitor, en tanto que las molas parciales por lo general son benignas y pueden contener un simple exceso de cromosomas progenitores. La mayor parte de las molas se presenta con sangrado vaginal y se diagnostica durante la evaluación de la amenaza de aborto por: 1) la falta de feto, y 2) la existencia de tejido trofoblástico hidrópico en el ultrasonido. Son particularmente sugerentes de un embarazo molar, pero no diagnósticas, las náuseas intensas del embarazo, un útero mayor de lo esperado para la edad gestacional y una concentración en extremo grande de hCG.

Las complicaciones de la mola hidatidiforme incluyen mayores riesgos de: 1) coriocarcinoma, una neoplasia

trofoblástica maligna y con gran potencial de metástasis, sobre todo al pulmón y al encéfalo; 2) hipertiroidismo con un mayor riesgo adicional de tormenta tiroidea durante la inducción de anestesia; y 3) hemorragia intensa o embolia pulmonar por tejido trofoblástico durante el procedimiento de legrado por succión para retirar los productos de la mola. Las concentraciones extremadamente grandes de hCG que acontecen con el embarazo molar y el coriocarcinoma puede resultar en la activación cruzada del receptor de TSH y desencadenar hipertiroidismo en algunas pacientes. Aproximadamente 5% de las mujeres con mola hidatidiforme desarrolla subsecuentemente coriocarcinoma. La hCG sérica se puede utilizar como una prueba sensible para detectar si continua la presencia de tejido maligno. La exquisita sensibilidad del coriocarcinoma a la quimioterapia ha hecho de éste una neoplasia rápidamente curable si se detecta a tiempo.

### TRASTORNOS DE LA MAMA

Los trastornos intrínsecos de la mama pueden ser malignos (cáncer mamario) o benignos (p. ej., enfermedad fibroquística). La enfermedad mamaria también puede presentarse como resultado de los efectos de otros trastornos o de la farmacoterapéutica, como en la galactorrea. En las mujeres, la mama, igual que el útero y otros tejidos respondientes al estrógeno y a la progesterona, demuestra cambios cíclicos concertados con las modificaciones en la concentración de esteroides ováricos durante el ciclo menstrual. Los desequilibrios sutiles en las concentraciones relativas de estrógeno y progesterona también pueden constituir la causa de la denominada enfermedad mamaria benigna. Este término se refiere a las anomalías que van desde la sensibilidad premenstrual anormal de la mama que se alivia con la menstruación en un extremo, hasta la denominada enfermedad fibroquística en el otro. En la enfermedad fibroquística se presentan fibrosis y quistes concomitantes con hiperplasia epitelial mamaria. El tejido mamario normal puede tener fibrosis o quistes, pero no hiperplasia de la célula epitelial. La enfermedad fibroquística verdadera con hiperplasia de la célula epitelial constituye un factor de riesgo para el cáncer mamario, en la misma manera en que la hiperplasia endometrial debida a la acción de los estrógenos sin oposición constituye un factor de riesgo para el cáncer del endometrio.



#### AUTOEVALUACIÓN

22. ¿Cuáles son algunas de las causas principales de los trastornos menstruales?
23. ¿Por qué es de esperarse que algunos pacientes con coriocarcinoma desarrollen hipertiroidismo?
24. ¿Constituyen los cambios en la fibrosis quística un factor de riesgo para el cáncer mamario?

## TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Bajo ciertas circunstancias se pueden presentar aberraciones durante la embriogénesis que modifican el curso normal del desarrollo sexual cromosómico, gonádico o fenotípico. Un ejemplo de aberración en el sexo cromosómico corresponde al síndrome de Turner (45,X). Las personas con síndrome de Turner son mujeres fenotípicas con amenorrea primaria, ausencia de caracteres sexuales secundarios, estatura corta, múltiples anomalías congénitas y restos de gónadas bilaterales.

Un ejemplo de modificación gonádica del sexo corresponde al síndrome de disgenesia gonádica pura. Las personas afectadas tienen restos de gónadas bilaterales y un fenotipo femenino inmaduro, pero a diferencia de quienes presentan síndrome de Turner, tienen estatura normal, carecen de defectos somáticos y presentan un cariotipo masculino o femenino normal.

Los trastornos del sexo fenotípico incluyen el pseudohermafroditismo femenino y masculino. Estos síndromes resultan de la exposición de los embriones femeninos a un exceso de andrógenos maternos o exógenos durante la diferenciación sexual o, en el caso de los embriones masculinos, por defectos en la síntesis de andrógeno o en la sensibilidad tisular (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita).

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

### TRASTORNOS MENSTRUALES

Los trastornos del ciclo menstrual incluyen: 1) amenorrea (falta de sangrado menstrual), que puede ser amenorrea primaria, es decir, la falla en el inicio de los periodos menstruales a los 16 años de edad; o amenorrea secundaria, es decir, la falta de periodos menstruales durante seis meses en una mujer con menstruación previa; 2) dismenorrea (dolor) y otros síntomas que acompañan a la menstruación; o 3) menorragia (sangrado vaginal excesivo) o metrorragia (sangrado vaginal irregular o anormalmente prolongado).

### Etiología

#### A. Amenorrea

Las causas de la amenorrea pueden pertenecer a 1 de 4 grandes categorías (cuadro 22-5):

Cuadro 22-5. Causas de la amenorrea

Categoría	Causas frecuentes	Mecanismos fisiopatológicos	Manera de hacer el diagnóstico	Intervención
Procesos fisiológicos normales	Embarazo	Aumento sostenido de estrógeno y progesterona	β-hCG sérica, historia clínica	Atención prenatal
	Menopausia	Falta de estrógenos	Diagnóstico clínico	Recomendaciones para prevenir la osteoporosis
Trastornos del útero y de la vía de salida	Trastornos del desarrollo sexual	Exposición excesiva a andrógenos	Examen físico	Tratamiento quirúrgico
	Anormalidades congénitas (p. ej., himen imperforado)		Examen físico quirúrgico	Tratamiento quirúrgico
	Síndrome de Asherman	Destrucción endometrial; por ejemplo, por legrado vigoroso	Falta de respuesta a la prueba estrógeno-progestina; visualización directa del endometrio	
Trastornos del ovario	Disgenesia gonádica	Deleción del material genético en el cromosoma X	Cariotipo	En presencia de cromosoma Y retirar restos de gónadas por el gran riesgo de cáncer de células germinales
	Insuficiencia ovárica prematura	Falta de folículos viables	Verificar gonadotropinas	
	Enfermedad de ovario poliquístico	Modificación en las interrelaciones de las hormonas intraováricas	Diagnóstico clínico en una paciente con anovulación crónica y exceso de andrógenos	Disminuir la secreción de andrógeno ovárico (reseción en cuña, anticonceptivos orales); incrementar la secreción de la FSH
Trastornos del hipotálamo o de la lipólisis	Estrés, entrenamiento en atletismo, disminución de peso	Modificación en los pulsos de GnRH	Verificar, TSH, PRL y gonadotropina séricas	Reposición en caso de insuficiencia; en caso de exceso, buscar un tumor

Clave: hCG = gonadotropina coriónica humana; FSH = hormona foliculostimulante; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; TSH = hormona estimulante de la tiroides; PRL = prolactina.

1. Procesos fisiológicos normales como el embarazo y la menopausia.
2. Trastornos del útero o de la vía del flujo menstrual como la destrucción del endometrio después de un legrado posparto excesivo con infección, lo cual puede producir cicatrices y la formación de adherencias en el útero (síndrome de Asherman).
3. Los trastornos del ovario como la insuficiencia gonádica debida a diversas anomalías cromosómicas, del desarrollo y estructurales, trastornos autoinmunitarios, pérdida prematura de los folículos, y síndromes mal comprendidos en los cuales los ovarios con folículos son resistentes a la estimulación por la gonadotropina.
4. Trastornos del hipotálamo o de la hipófisis que originan la falta de secreción, o el desorden de ésta, en la GnRH y, como consecuencia, la secreción insuficiente de gonadotropina para conservar la producción ovárica de esteroide. Las causas de las disfunciones hipotalámica e hipofisaria incluyen los tumores hipofisarios secretores de prolactina, el hipotiroidismo, el estrés y el ejercicio excesivos, y la pérdida de peso.

Dentro de estas categorías, la amenorrea puede tener causas específicas muy diversas.

### B. Dismenorrea

La dismenorrea consiste en el dolor (tipológicamente de carácter cólico localizado en el abdomen inferior) que se presenta en los días previos y durante el flujo menstrual. La dismenorrea puede acontecer como trastorno primario en ausencia de una enfermedad pélvica identificable, o puede ser secundaria a la enfermedad pélvica subyacente como la endometriosis (cuadro 22-6).

### C. Sangrado vaginal anormal

El sangrado vaginal es anormal si tiene lugar: 1) en la infancia; 2) si acontece en el momento de las menstruaciones acostumbradas, pero con duración mayor de la acostumbrada; 3) si se presenta en el momento de las menstruaciones acostumbradas, pero más profuso de lo habitual; 4) si tiene lugar entre los periodos menstruales, o 5) si acontece después de la menopausia en ausencia de tratamiento farmacológico con estrógeno y progesterona (sangrado posmenopáusico). En el cuadro

22-7 se muestran las categorías del sangrado vaginal anormal y algunas causas específicas.

## Patología y patogénesis

### A. Amenorrea

La patogénesis de la amenorrea depende del nivel en el eje neuroendocrino reproductor del cual se origina el trastorno y, en cada nivel del eje, si se debe a un problema estructural o a uno funcional de control hormonal. En una paciente con menstruación previa, quien se presenta con amenorrea, es importante descartar primero el embarazo y, enseguida, valorar la función tiroidea (concentración de la TSH sérica) y la función hipofisaria (concentración de prolactina sérica) antes de proceder al trabajo diagnóstico de la amenorrea en cada compartimiento.

1. Trastornos uterinos: la cicatrización y el daño a las células germinales subyacentes de donde prolifera el endometrio producirán amenorrea. En la mayor parte de los casos, esto ocurre en el marco de la endometriosis después del legrado (raspado del endometrio) por un sangrado posparto, o por uno uterino disfuncional.

Para determinar la presencia de un endometrio funcional, a una paciente amenorreica se le administra progesterona sola o la combinación secuencial de estrógeno y progesterona. El reinicio de sangrado vaginal después de la interrupción de la terapéutica hormonal, sugiere que el endometrio está intacto. Esta respuesta también indica que la causa de la amenorrea está en otra parte (es decir, se debe a un defecto endocrino que produce la falta o la insuficiencia de estimulación de estrógeno y progesterona).

2. Insuficiencia ovárica: la amenorrea debida a insuficiencia ovárica puede ser primaria o secundaria a la disfunción en el eje neuroendocrino reproductivo femenino. La insuficiencia ovárica primaria puede ocurrir como pérdida prematura de todos los folículos. Esto puede resultar de los trastornos genéticos (aberraciones cromosómicas), trastornos autoinmunitarios (ooforitis linfocítica), o lesiones exógenas como quimioterapia, toxinas o radiación. La insuficiencia ovárica secundaria se debe a la falta de estimulación con

Cuadro 22-6. Categorías de la dismenorrea

Categorías	Etiología	Características definitivas
Dismenorrea primaria	Prostaglandinas	Falta de enfermedad pélvica orgánica
Dismenorrea secundaria		
Endometriosis	Endometrio ectópico, incluso tejido endometrial dentro del miometrio	Hallazgo de tejido endometrial en la laparoscopia
Enfermedad pélvica inflamatoria	Infección	Cultivo positivo
Lesiones anatómicas (himen imperforado, adherencias intrauterinas, leiomiomas, pólipos)	Congénitas, inflamatorias o neoplásicas	Hallazgos en el examen físico o en el ultrasonido
Síndrome premenstrual (SPM)	Desconocida	Asociado con síntomas emocionales, conductuales o de otro tipo

**Cuadro 22-7. Causas del sangrado vaginal anormal<sup>1</sup>****Infancia**

- Lesiones genitales
  - Vaginitis
  - Cuerpo extraño
  - Trauma
  - Tumores
- Cambios endocrinos
  - Ingestión de estrógeno
  - Pubertad precoz
  - Tumores ováricos

**Adolescencia y adultez**

- Sangrado uterino disfuncional
  - Inicio abrupto de estrógenos
  - Deprivación estrogénica
- Enfermedades de los genitales
  - Padecimientos benignos
    - Leiomioma uterino
    - Pólipo cervical
    - Pólipo endometrial
    - Laceración genital
    - Hiperplasia endometrial
  - Enfermedades malignas
    - Cáncer endometrial
    - Cáncer cervical
    - Cáncer vaginal
- Embarazo
  - Embarazo ectópico
  - Amenaza de aborto
  - Muerte del embrión
- Otras causas
  - Enfermedad de la tiroides
  - Enfermedad de von Willebrand
  - Trombocitopenia

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Cowan BD, Morrison, JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. (Current Concepts.) N Engl J Med 1991;324:1710.

gonadotropina a unos ovarios por lo demás normales, lo cual resulta en la insuficiencia para producir el estrógeno y la progesterona necesarios para los ciclos menstruales.

a. **Causas genéticas:** las causas genéticas de la insuficiencia ovárica incluyen el síndrome de Turner (anormalidades, o la ausencia de, un cromosoma X) y el mosaicismo (múltiples líneas celulares con diversa composición en el cromosoma sexual). Aproximadamente 40% de las pacientes que parecen tener síndrome de Turner (estatura corta, cuello alado, tórax en escudo y amenorrea hipogonadotrópica hipoestrogénica) demuestra mosaico. La presencia de cualquier cromosoma Y en el cariotipo de estas personas implica un gran riesgo de desarrollar tumores gonadales de célula germinal y constituye una indicación para la cirugía. Por tanto, en toda

persona amenorreica menor de 30 años de edad con grandes concentraciones de FSH y de LH se debe practicar una cariotipificación.

- b. **Insuficiencia ovárica prematura:** la insuficiencia ovárica prematura acontece cuando la atresia de los folículos se acelera en un ovario de una mujer en edad reproductora. Se presentan síntomas y signos de menopausia debidos a la insuficiencia de estrógeno en una edad inapropiadamente joven. Aumentan las concentraciones de LH y de FSH. Existen falta de producción de estrógeno y ausencia de folículos viables. En algunos casos la insuficiencia ovárica prematura constituye una manifestación de un síndrome de insuficiencia poliglandular autoinmunitaria en el cual los anticuerpos destruyen diversos tejidos, incluso el ovario. Estas pacientes también pueden presentar hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o anemia perniciosa concomitantes (capítulos 13, 20 y 21).
- c. **Anovulación crónica:** en otras pacientes se encuentra que tienen cantidades adecuadas de folículos que fallan al madurar y ovular. Este padecimiento se conoce como **anovulación crónica** y se manifiesta como amenorrea con sangrado intermitente (debido al sobrecrecimiento del endometrio no coordinado en respuesta a la estimulo del estrógeno ausente). Si se deja sin tratamiento, la gran concentración de estrógeno coloca a estas mujeres en mayor riesgo de desarrollar carcinoma endometrial. Entre las causas de la anovulación crónica está la disfunción tiroidea (cuadro 22-8). El hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden modificar la función ovárica y los metabolismos de estrógenos y andrógenos, y provocar diversos trastornos menstruales. Otra causa de anovulación crónica corresponde a la hiperprolactinemia. Se ha propuesto que la hiperprolactinemia progresivamente más intensa se presenta primero como una fase lútea inadecuada con aborto recidivante, en seguida como anovulación con sangrado intermitente y, finalmente, como amenorrea. Las consecuencias clínicas de la anovulación crónica se resumen en el cuadro 22-9.
- d. **Trastornos de la retroalimentación hormonal:** la interrupción de la interacción cíclica combinada entre el ovario y el cerebro también puede ocasionar anovulación. Esto ocurre en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) que afecta 2 a 5% de las mujeres en edad reproductiva que presenta amenorrea e hirsutismo (cuadro 22-10). Las pacientes a menudo están obesas y tienen aumento de los andrógenos plasmáticos, incremento de los estrógenos plasmáticos (predominante en la estrona derivada de la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales, pero no en el estradiol generado por la actividad de la aromatasa en la célula de la granulosa) e hiperinsulinemia con resistencia a la insulina.
- Se estima que la hiperinsulinemia constituye un factor esencial etiológico. La insulina resulta en una menor síntesis hepática de globulina fijadora de es-

Cuadro 22-8. Causas y mecanismos de la anovulación crónica<sup>1</sup>

Causas	Mecanismos
Enfermedad tiroidea Hipertiroidismo Hipotiroidismo	Incremento en la depuración estrogénica Disminución en la depuración androgénica con el incremento consecuente en la aromatización periférica a estrógenos
Hiperprolactinemia	Modificación en los pulsos de la GnRH
Obesidad	Incremento en la aromatización periférica de los andrógenos a estrógenos Disminución en la globulina fijadora de hormona esteroidea, con el aumento resultante en estrógenos y testosterona libre
	Aumento en la secreción de insulina, y ésta incrementa la producción de andrógenos por el estroma ovárico
Insuficiencia ovárica primaria	Trastornos genéticos (p. ej., síndrome de Turner)
Insuficiencia ovárica secundaria	Fármacos citotóxicos Irradiación Trastornos autoinmunitarios

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Sproff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.

teroiide (SHBG) y de proteína que une al factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGBP-1) (figura 22-12). La disminución en las concentraciones de la proteína fijadora resulta en el incremento en los andrógenos, los estrógenos y el IGF-1 libres. El IGF-1 y los valores elevados de insulina estimulan al receptor IGF-1, y ocasionan el aumento de producción de andrógeno de la teca en respuesta a la LH, contribuyendo al estado hiperandrogénico. La abundancia de andrógenos favorece la atresia de los folículos en desarrollo y el rompimiento de las interrelaciones de retroalimentación, que en condiciones normales resultarían en la selección de un folículo dominante para la ovulación (figura 22-12). La anovulación se asocia con amenorrea e hiperplasia endometrial inducida por estrógeno con sangrado irruptivo. Los valores elevados de estrógeno también están implicados en el desarrollo de cáncer endometrial. De este modo, los problemas que suceden en el cerebro, ovario y torrente sanguíneo de estas pacientes actúan juntos para constituir un ciclo vicioso que mantiene las relaciones aberrantes de retroalimentación.

Las grandes concentraciones de andrógenos en el torrente sanguíneo son responsables del hirsutismo. Las pacientes con aumento en los andrógenos por causas totalmente diferentes (p. ej., enfermedad de Cushing e hiperplasia suprarrenal congénita) también demuestran amenorrea concomitante con ovarios poliquísticos, lo cual sugiere que los cambios estructurales en los ovarios son secundarios al desorden en la retroalimentación.

- e. Trastornos hipofisarios: en las pacientes con esterilidad de nuevo inicio y amenorrea, debe considerarse el traumatismo que resulta en la transección del tallo hipofisario con pérdida de la comunicación hipotálamo-hipófisis. Lo mismo es válido respecto a los accidentes vasculares como el síndrome de Sheehan, en el cual la hemorragia posparto produce hipotensión y la subsecuente necrosis isquémica de la hipófisis. El aumento de volumen en la hipófisis anterior durante el embarazo puede predisponer a la isquemia bajo condiciones de hipotensión. La hipófisis aproximadamente dobla su tamaño en el embarazo normal en gran parte debido a la hipertrofia y a la hiperplasia de los lactotrofos secretores de prolactina.

Cuadro 22-9. Consecuencias clínicas de la anovulación crónica<sup>1</sup>

Infertilidad
Disfunción menstrual (ya sea amenorrea o sangrado uterino disfuncional)
Hirsutismo y acné (estado de exceso de andrógenos)
Aumento en el riesgo de cáncer endometrial
Posible incremento en el riesgo de cáncer mamario
Incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular
Incremento en el riesgo de diabetes mellitus (hiperinsulinemia)

<sup>1</sup> Elaborado a partir de materiales de Sproff L, Glass RH, Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.

Cuadro 22-10. Manifestaciones del síndrome de ovario poliquístico<sup>1,2</sup>

Hirsutismo	95%
Ovarios grandes	95%
Infertilidad	75%
Amenorrea	55%
Obesidad	40%
Dismenorrea	28%
Anovulación persistente	20%

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Beaulieu EE, Nelly PA (editores): *Hormones: From Molecules to Diseases*, Chapman & Hall, 1990.

<sup>2</sup> Las cantidades corresponden al porcentaje de pacientes con manifestación del síndrome en cada síntoma o signo.

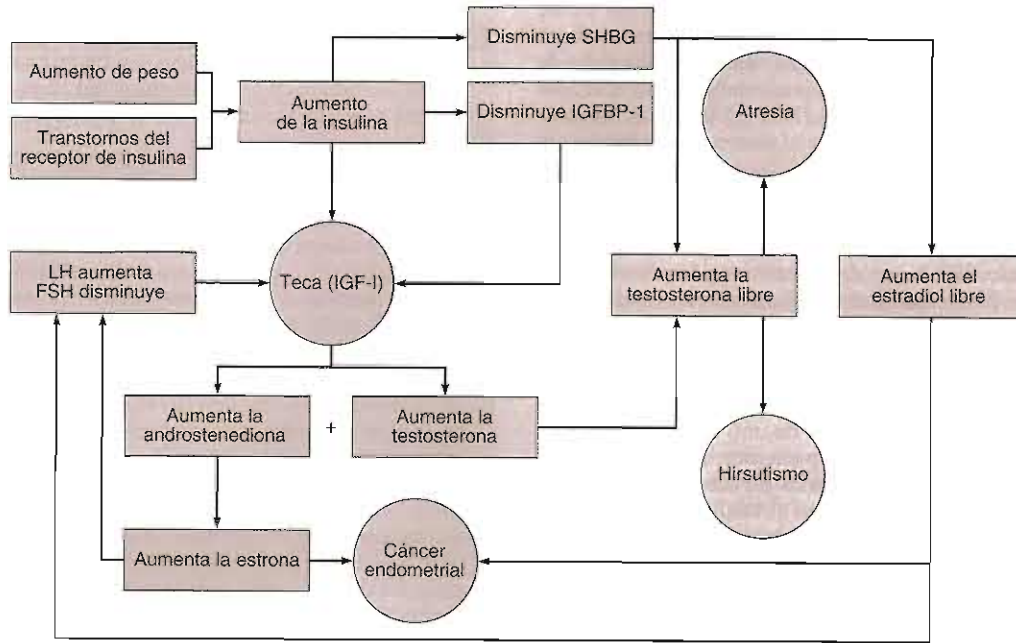


Figura 22-12. Patogénesis de las diversas manifestaciones clínicas del síndrome de ovarios poliquísticos. SHBG, globulina de unión con la hormona esteroidea; IGFBP-1, proteína 1 de unión con el factor de crecimiento parecido a la insulina; IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante. (Reproducida con autorización de Halki IT: *Menopause and Climacteric in Clinical Medicine: Selected Problems with Pathophysiologic Correlations*. Year Book, 1988.)

f. Trastornos hipotalámicos: los estímulos provenientes en muchas vías centrales diferentes descienden sobre la porción mediobasal del hipotálamo incluso el núcleo arqueado, a partir del cual se originan los pulsos de la GnRH. Los medicamentos y las drogas ilícitas que afectan a los neurotransmisores usados en estas vías (opioides, dopamina y noradrenalina) pueden, por tanto, afectar también la secreción de GnRH. Esto resalta la importancia de tomar una historia detallada sobre aspectos sociales y uso de medicamentos en la investigación de la amenorrea.

También es importante un historial detallado de los patrones de conducta o de cualquier cambio reciente en la vida. El estrés físico (p. ej., el asociado con ir a vivir a un país diferente) puede ocasionar una secreción alterada de la GnRH y la subsecuente amenorrea que puede durar hasta un año. El ejercicio vigoroso y la pérdida excesiva de peso también pueden provocar la pulsatilidad deteriorada de la GnRH, siendo causantes de la amenorrea observada en las atletas y en mujeres con anorexia nerviosa.

Por tanto, una amplia gama de factores que alteran la liberación pulsátil de la GnRH pueden influenciar la fisiología reproductora femenina. La falta de periodos menstruales debida a un cambio en uno de estos factores se llama amenorrea hipotalámica y es una causa común de infertilidad. La corrección de la causa subyacente a menudo produ-

ce el regreso del ciclo normal de ovulación. De no ser así, el tratamiento pulsátil con la GnRH puede restablecer los patrones normales de la estimulación hipofisaria, la respuesta mediada por receptor y la retroalimentación, restaurando así la fertilidad.

g. Influencias indirectas: además de los factores que trabajan directamente sobre las neuronas secretoras de GnRH, también deben considerarse las influencias indirectas. Así, el hipotiroidismo primario y la hiperprolactinemia primaria o secundaria pueden resultar en modificaciones en la frecuencia y en la amplitud del pulso de la GnRH y, de esta manera disminuir la secreción de gonadotropina y producir insuficiencia ovárica secundaria y amenorrea. Los ejemplos de situaciones y padecimientos resultantes en hiperprolactinemia secundaria incluyen la lactancia, el tratamiento mediante fármacos con efectos bloqueadores de la dopamina (p. ej., antipsicóticos).



## AUTOEVALUACIÓN

25. Mencionar cuatro clases de estrés capaces de producir amenorrea hipotalámica.
26. ¿Cuáles son las consecuencias de la amenorrea sin tratamiento?

### B. Dismenorrea

En ausencia de lesión estructural, la dismenorrea primaria se debe a desorden o exceso en la producción de prostaglandina a cargo del endometrio secretor del útero. La prostaglandina  $F_{2\alpha}$  ( $PGF_{2\alpha}$ ) estimula las contracciones del miometrio en el útero no gestante, en tanto que las prostaglandinas de la serie E inhiben esta contracción. Al parecer las pacientes con dismenorrea intensa generalmente tienen una producción excesiva de  $PGF_{2\alpha}$  y no un incremento en la sensibilidad a esta prostaglandina como causa de la contracción excesiva del miometrio. El exceso de estas contracciones resulta en isquemia del músculo uterino, la cual estimula las fibras uterinas del dolor en el sistema nervioso autónomo. La ansiedad, el miedo y el estrés pueden disminuir el umbral al dolor y por esta vía exagerar la percepción y la importancia de estos síntomas de uno a otro pacientes y, con el tiempo, en un mismo paciente.

Entre las causas secundarias de dismenorrea está la endometriosis, un trastorno en el cual los implantes del tejido endometrial ectópico responden cíclicamente al estrógeno y la progesterona (cuadro 22-6). Éste constituye un trastorno frecuente que afecta 10 a 25% de las mujeres en edad reproductora. Los síntomas de presentación en las pacientes con endometriosis pueden variar desde el dolor y los cólicos durante la menstruación, hasta las adherencias con obstrucción franca de la vejiga en los casos graves. Las localizaciones características del tejido endometrial ectópico incluyen la porción pélvica de la cavidad peritoneal y los ovarios. Se estima que el establecimiento del tejido endometrial en estas localizaciones tiene lugar mediante uno o ambos de los siguientes mecanismos: 1) el transporte en una modalidad de menstruación retrógrada, a través de las trompas de la cavidad; o 2) la metaplasia de mesénquima epitelial celómico indiferenciado en el peritoneo, quizá bajo la influencia de factores del crecimiento presentes en el flujo menstrual retrógrado. El trabajo reciente apoya la hipótesis de un círculo vicioso que involucra la inflamación peritoneal con incremento en las citocinas en el líquido peritoneal y la secreción de factores angiogénicos que conservan el tejido endometrial ectópico. Una característica de la endometriosis es el alivio después de un embarazo y de la menopausia. Esta observación proporciona un razonamiento terapéutico para los modos más frecuentes de terapéutica médica, la cual incluye anticonceptivos orales; progestinas (acetato de medroxiprogesterona) o andrógenos sintéticos (danazol) que bloquean el brote de la LH a mitad del ciclo; y análogos de acción prolongada de la GnRH que regulan a la baja el eje reproductor neuroendocrino. Algunos de estos fármacos también pueden actuar mediante regulación a la baja de la producción de citocinas. No está esclarecido si la endometriosis produce infertilidad.

### C. Sangrado vaginal anormal

La patogénesis del sangrado vaginal anormal depende de la causa, según se resume y describe en los párrafos siguientes:

1. **Trastornos funcionales:** según las variables individuales descritas antes, el trastorno resulta en modificación de las cantidades y los momentos del flujo del tracto genital, más que en un cese completo de las menstruaciones.
2. **Lesiones estructurales:** las lesiones estructurales que alteran el contorno de la cavidad endométrica a menudo ocasionan sangrado uterino disfuncional. Los pólipos endometriales se presentan con manchado premenstrual o intermenstrual. Sin embargo, los fibroides ocasionan con mayor frecuencia menometrorragia. Cuando estos tumores benignos se localizan dentro de la cavidad del endometrio o dentro de la pared del útero, pueden interrumpir la regulación de la vasculatura endometrial. Por tanto, se puede presentar un sangrado muy profuso prolongado o esporádico.
3. **Neoplasia maligna:** tanto las lesiones precancerosas como las cancerosas del útero o cuello pueden ocasionar sangrado vaginal anormal. La hiperplasia endometrial a menudo es consecuencia de una estimulación excesiva de estrógeno o de estrógeno sin exposición a progestina. Esto puede evolucionar a cáncer del endometrio por el exceso continuo de estrógeno. La estimulación estrogénica sin oposición puede presentarse debida a un trastorno ovárico (p. ej., anovulación crónica); aumento en la aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales; o terapéutica estrogénica sin progestina (p. ej., suplementación de "estrógeno natural" para los síntomas perimenopáusicos). El cáncer endometrial constituye con mucho una enfermedad perimenopáusica y posmenopáusica, con la presentación de sólo 5% de los casos durante los años reproductivos. El cáncer endometrial se disemina mediante la afección directa de los linfáticos y metástasis distantes al pulmón, encéfalo, esqueleto y órganos abdominales. Las pacientes típicas con cáncer endometrial presentan sangrado vaginal anormal. Igual que con el cáncer ovárico, en la enfermedad ampliamente diseminada se presentan ascitis, obstrucción intestinal y derrames pleurales concomitantes.
 

La displasia del cuello y el cáncer cervicouterino también se pueden presentar con sangrado vaginal anormal. Los carcinógenos en el tabaco, así como la infección persistente con algunos subtipos del virus del papiloma humano (VPH) mostraron aumentar el riesgo de cáncer cervical, que si no es tratado, se disemina directamente a los otros órganos pélvicos; con frecuencia la muerte ocurre por una hemorragia, infección o insuficiencia renal secundaria a la obstrucción ureteral. En el futuro, las vacunas que neutralizan VPH podrían finalmente prevenir el cáncer cervicouterino.
4. **Padecimientos sistémicos con modificación en la coagulación:** la coagulación sanguínea normal involucra a los factores de la coagulación y a las plaquetas. Por tanto, los trastornos que afectan la producción, la calidad y la vida media de los factores de la coagulación o de las plaquetas pueden producir sangrado vaginal anormal (cuadro 22-11).



**Cuadro 22-11. Trastornos de la coagulación<sup>1</sup>****Trastornos causante de trombocitopenia**

- Supresión en la producción de plaquetas
- Secuestro esplénico
- Destrucción acelerada de plaquetas
  - No inmunitaria (p. ej., prótesis valvulares)
  - Inmunitaria

Infecciones viral y bacteriana

Fármacos

Mecanismos autoinmunitarios (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática)

**Trastornos causantes de insuficiencia de factor de la coagulación**

- Trastornos congénitos de la coagulación
- Trastornos adquiridos de la coagulación
  - Insuficiencia de vitamina K
  - Enfermedad hepática
  - Coagulación intravascular diseminada

<sup>1</sup> Elaborado a partir de materiales en Handin RI: Disorders of the platelet and vessel wall. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. Fauci A et al. (editors). McGraw-Hill, 1998.

**AUTOEVALUACIÓN**

27. ¿En qué consisten los tratamientos médicos eficaces para la endometriosis y cómo actúan?
28. ¿Cuáles son los factores predisponentes del cáncer cervicouterino?

**Manifestaciones clínicas****A. Amenorrea**

Los síntomas y los signos que acompañan a la amenorrea dependen de la categoría de ésta (cuadro 22-5). En los trastornos genéticos, particularmente en los correspondientes al desarrollo sexual, la amenorrea puede estar acompañada por diversos grados de retardo en la pubertad, como la falta de desarrollo mamario y la ausencia de pelo pubiano. En los trastornos de las vías de salida (p. ej., himen imperforado), el dolor de la menstruación oculta acontece cíclicamente. Por lo general, los trastornos del útero y del eje hipotálamo-hipófisis productores de amenorrea son indoloros. La insuficiencia ovárica secundaria productora de amenorrea a menudo va precedida por síntomas referibles a las modificaciones en las producciones de estrógeno y de progesterona. Tales síntomas incluyen los bochornos y otros síntomas vasomotores.

La complicación más frecuente en la paciente no embarazada con amenorrea corresponde a la infertilidad. Las complicaciones adicionales dependen de la causa específica de la falta de menstruación. La osteoporosis constituye una complicación potencial a largo

plazo de la inadecuada estimulación estrogénica. La inadecuación estrogénica también puede asociarse con el adelgazamiento de los epitelios dependientes de estrógeno, como el de la vagina, y resultar en vaginitis crónica. La vaginitis por lo general responde a las cremas tópicas de estrógeno. En el caso de producción inadecuada de progesterona, típicamente asociada con sangrado vaginal irregular, pero presente también en algunos casos de amenorrea, aumenta mucho el riesgo de cáncer del endometrio. Este cáncer es el más frecuente del aparato genital femenino, con 34 000 casos nuevos identificados al año en EUA. Los factores de riesgo del cáncer endometrial incluyen la menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, obesidad, hipertensión y diabetes mellitus.

**B. Dismenorrea**

La dismenorrea puede acompañarse con una constelación variable de síntomas, que incluyen la sudoración, debilidad y fatiga, insomnio, náuseas, vómito, diarrea, dolor de espalda, cefalea (migraña y cefalea por tensión; capítulo 7), mareos e incluso síncope. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandina (antiinflamatorios no esteroideos) con frecuencia alivian muchos de estos síntomas si el tratamiento se inicia lo suficientemente temprano para afectar la cascada de eventos que ocurren con la producción de prostaglandinas.

En el síndrome premenstrual la dismenorrea se acompaña de síntomas adicionales que incluyen la sensación de flatulencia, aumento de peso, edema de manos y pies, sensibilidad mamaria, acné, ansiedad, agresión, cambios del ánimo, irritabilidad, deseo vehemente de alimento, y cambio en la libido. Si así lo sugiere la historia clínica, un criterio inicial debe estimular los cambios en el estilo de vida (p. ej., más sueño, ejercicio, mejoría de la dieta; menos tabaco, alcohol y cafeína). El tratamiento farmacológico con los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SRS) ha probado ser benéfico añadido a la modificación de la conducta.

**C. Sangrado vaginal anormal**

Los síntomas y los signos que acompañan al sangrado vaginal anormal varían con la causa. En las niñas la vulvovaginitis constituye el trastorno más frecuente, acompañado con una descarga mucopurulenta que puede tornarse sanguinolenta con la erosión de la mucosa. Otras causas notables, que incluyen los cuerpos extraños y los tumores, pueden valorarse mediante examen físico. En las adolescentes y las adultas es más frecuente el sangrado uterino disfuncional, pero deben considerarse otras causas como embarazo (valorado mediante determinaciones seriadas de la  $\beta$ -hCG sérica y examen ultrasonográfico), el traumatismo (mediante antecedentes y examen físico), el cáncer (mediante histeroscopia), y los trastornos sistémicos como la diátesis hemorrágica (mediante determinaciones de plaquetas, protrombina y tiempo parcial de tromboplastina) y la enfermedad tiroidea (mediante determinaciones de la TSH, y las T<sub>4</sub>, total y libre, séricas). En 20% de los casos de sangrado vaginal en las mujeres posmenopáusicas se demuestra que éste se debe a cáncer del endometrio.

## INFERTILIDAD

La infertilidad se define como la ausencia de concepción después de al menos un año de relaciones sexuales regulares, sin protección.

### Etiología

En cerca de 30% de los casos, la causa de la infertilidad se debe a factores que involucran al varón (p. ej., cifra inadecuada de espermatozoides) (capítulo 23). Cuando los defectos corresponden a la mujer, aproximadamente 40% se deben a insuficiencia ovulatoria; alrededor de 40% a enfermedad del endometrio o de las trompas uterinas; casi 10% se deben a causas poco frecuentes (p. ej., enfermedad de la tiroides o hiperprolactinemia) y cerca de 10% permanecen indefinidos después del trabajo diagnóstico (cuadro 22-12).

### Patología y patogénesis

#### A. Causas ovulatorias

La infertilidad referible a la disfunción ovárica puede resultar de trastornos del hipotálamo o de la hipófisis, los cuales dan lugar a una estimulación gonadotrópica inadecuada del ovario; o de los trastornos ováricos, que dan origen a productos secretores inadecuados o a la falla en la ovulación; o de ambos tipos de trastornos presentes de manera simultánea. La corrección de la causa subyacente a menudo restaurará la fertilidad. En otros casos, la administración exógena de gonadotropinas estimulará a los ovarios para producir crecimiento folicular. Entonces, los oocitos pueden ser liberados *in vivo* y fertilizados mediante el coito o por inseminación artificial. De manera

alternativa, los oocitos maduros se pueden obtener de la mujer para usarse en la fertilización *in vitro* (FIV), donde la fertilización ocurre dentro del laboratorio y los embriones son regresados al útero.

Uno de los trastornos ováricos más frecuentes está vinculado con la edad, y puede involucrar a los propios oocitos y a los productos secretores del ovario. Conforme se acerca la menopausia se presenta una pérdida acelerada de folículos. Con el adventimiento de la insuficiencia ovárica las concentraciones de la FSH tienden a incrementarse, lo cual refleja la producción inadecuada de inhibina. En principio, esto podría resultar de una cantidad inadecuada de folículos, la disminución en la competencia de los folículos restantes, la disminución en la esteroidogénesis a cargo del ovario envejecido o alguna combinación de estos factores. Cualquiera que sea la razón específica, el efecto neto consiste en un acortamiento de la fase folicular y se acompaña con mayores tasas de esterilidad. El tratamiento con citrato de clomifeno, un antagonista débil del estrógeno, constituye un medio para disminuir la retroalimentación negativa y así esta vía incrementa más la estimulación del ovario a cargo de la gonadotropina y restaurar la ovulación.

#### B. Causas pélvicas y tubáricas

Con folículos y función reproductiva del eje neuroendocrino normales, la causa principal de infertilidad consiste en las anomalías del endometrio y de las trompas de Falopio. Las infecciones pélvicas previas o en curso, con cicatrización y adherencias o inflamación, pueden resultar en fallas en los transportes ovular o espermático, falla en la implantación, o implantación en una localización inapropiada (embarazo ectópico).

Cuando la esterilidad se acompaña con dismenorrea aguda debe sospecharse la endometriosis, con la proliferación y el desprendimiento cíclicos del tejido endometrial ectópico lo que ocasiona inflamación, las cicatrices y adherencias resultantes.

#### C. Otras causas de infertilidad femenina

La mayor parte de las causas menos comunes de infertilidad se pueden agrupar en: 1) las que afectan la producción de la GnRH a cargo del hipotálamo o el efecto de la hormona sobre la hipófisis (p. ej., enfermedad de la tiroides e hiperprolactinemia); y 2) las que afectan la retroalimentación ovárica (p. ej., hiperandrogenismo y el síndrome del ovario poliquístico).

Cuadro 22-12. Causas de la infertilidad femenina<sup>1,2</sup>

Causa	Incidencia en las pacientes con infertilidad
Falla ovulatoria	40%
Patología tubaria o pélvica	40%
Moco espeso	
Cicatrices y adherencias (por enfermedad pélvica inflamatoria, infección crónica, cirugía tubaria, embarazo ectópico, o rotura del apéndice)	
Varios	10%
Enfermedad de la tiroides	
Enfermedad hipofisaria (hiperprolactinemia)	
Inexplicable	10%

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Speroff L, Glass Rh, Kase NG: *Clinical Gynecologic: Endocrinology and Infertility*, 6th ed. Williams & Wilkins, 1999.

<sup>2</sup> En las parejas estériles los problemas masculinos explican 30% del total.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿En qué consisten las causas más frecuentes de infertilidad en las parejas?
- ¿Cuál es el efecto de las altas dosis de estrógenos en la anticoncepción poscoital?
- ¿Qué hallazgo en la historia clínica sugiere una causa tubárica o uterina para la infertilidad?

## PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA

El embarazo se acompaña con una variedad de complicaciones médicas, en donde los principios de tratamiento clínico requieren conocimiento de la fisiología del embarazo subyacente y en la fisiopatología del trastorno particular. El síndrome de preeclampsia-eclampsia, caracterizado por hipertensión, proteinuria y edema, se ha escogido para su análisis por varias razones: primera, la preeclampsia-eclampsia constituye la causa más importante de muerte materna en EUA y muchos países desarrollados; segunda, ilustra la manera en que los mecanismos fisiopatológicos en el embarazo pueden ser bastante más complejos, y las consecuencias clínicas bastante más graves, de los que podría esperarse de la consideración sencilla de cada uno de los síntomas de presentación por separado; y tercera, porque los avances recientes han modificado de manera significativa el pensamiento actual respecto a la patogénesis de este trastorno.

### Presentación clínica

Se puede descubrir hipertensión durante el embarazo como un hallazgo aislado, hipertensión inducida por embarazo (HIE) o como un componente de un trastorno peligroso, preeclampsia-eclampsia. Las pautas para el tratamiento de la HIE son diferentes de aquellas para la hipertensión esencial en la paciente no embarazada; la presión arterial materna elevada a menudo se queda sin tratar a menos que sea sintomática o si se desarrolla hipertensión grave. Debido a que la perfusión placentaria es dependiente de una diferencia en la presión entre

las circulaciones materna y fetal, la disminución en la presión arterial materna puede ocasionar subperfusión de la placenta. Esto ocasiona insuficiencia placentaria y sufrimiento fetal.

La hipertensión observada en la preeclampsia se asocia con proteinuria y edema. Este síndrome se presenta en aproximadamente 5% de los embarazos en EUA. La eclampsia, o convulsiones clónico-tónicas generalizadas pueden ocurrir como el signo de presentación de este síndrome o durante su evolución. El cuadro 22-13 resume los síntomas y los signos de la preeclampsia-eclampsia.

### Etiología

La preeclampsia-eclampsia es un trastorno de la función de la célula endotelial causada por implantación defectuosa (véase antes). Los factores predisponentes para el desarrollo de preeclampsia incluyen primer embarazo, embarazos previos múltiples, diabetes o hipertensión preexistentes, mola hidatidiforme, desnutrición, y antecedentes familiares de preeclampsia.

### Patología y patogénesis

En las pacientes con preeclampsia la placenta muestra signos de envejecimiento prematuro, los cuales incluyen degeneración, deposición hialina, calcificación y congestión. La decidua materna también demuestra hemorragia y necrosis con trombosis e infartos difusos de las arterias espirales.

Normalmente, los vasos sanguíneos de la pared uterina en el sitio de la implantación son objeto de cambios morfológicos en el sitio de implantación, facilitando la perfusión placentaria. Los diámetros de las arterias espirales aumentan y se pierden los componentes musculares y elásticos. Sin embargo, por razones desconocidas (quizá mediadas inmunitariamente), estos cambios angiogénicos tempranos de la implantación no acontecen, al menos no completamente, en las pacientes que desarrollan preeclampsia-eclampsia tarde en la gestación. Como resultado, se establece un estado de isquemia placentaria relativa, con liberación de factores todavía desconocidos, los cuales lesionan el endotelio vascular materno al principio localmente en el interior de la placenta, y más tarde en todo el cuerpo. Se estima que la lesión oxidativa, se suma a los factores maternos (p. ej., obesidad, diabetes, dieta, genes) para producir la lesión de la célula endotelial.

La lesión endotelial tiene dos consecuencias fisiopatológicas importantes. Primera, se modifica el equilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción, de manera específica mediante la disminución en la producción de los productos vasodilatadores como la prostaciclina, el incremento en la producción de tromboxanos vasoconstrictores, y en la producción de nuevos productos vasoconstrictores como el factor del crecimiento derivado de las plaquetas. Como resultado se presenta un incremento en la vasoconstricción de los vasos sanguíneos pequeños, con hipoperfusión e isquemia de los tejidos corriente abajo e hipertensión sistémica. Segunda, se rompe la barrera de la célula endotelial entre las plaquetas y el colágeno de la membrana basal.

**Cuadro 22-13. Síntomas y signos de la preeclampsia-eclampsia<sup>1</sup>**

#### Síndrome materno

- Hipertensión inducida por el embarazo
- Aumento excesivo de peso (> 1 kg/semana)
- Edema generalizado
- Ascitis
- Hiperuricemia
- Proteinuria
- Hipocalciuria
- Incremento en la concentración plasmática del factor de von Willebrand
- Incremento en la fibronectina celular plasmática
- Disminución en la concentración plasmática de antitrombina III
- Trombocitopenia
- Incremento en el volumen del paquete celular
- Incremento en las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas

#### Síndrome fetal

- Retraso del crecimiento intrauterino
- Hipoxia intrauterina

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Roberts JM, Redman CWG: Preeclampsia: More than pregnancy-induced hipertensión. *Lancet* 1993;341:1447.

Como resultado de estos cambios, se ponen en movimiento eventos adicionales que incluyen el incremento en la agregación plaquetaria, la activación de la cascada de la coagulación, y la producción de sustancias vasoactivas causantes de fuga capilar. Esto resulta en mayor hipoperfusión tisular, edema y proteinuria, las características fundamentales de la preeclampsia-eclampsia. Debido a que estos procesos resultan en la lesión adicional del endotelio vascular, se establece un círculo vicioso.

Cierta especulación interesante se ha enfocado en la capacidad de la serotonina para causar vasodilatación mediante el receptor para serotonina 5-HT<sub>1</sub>, o vasoconstricción a través del receptor para serotonina 5-HT<sub>2</sub>, respectivamente. Los nuevos datos invocan una participación para los autoanticuerpos agonistas dirigidos contra la segunda asa extracelular del receptor AT<sub>1</sub> de angiotensina II que ocasiona vasospasmo asociado con preeclampsia.

### Manifestaciones clínicas

La preeclampsia tiene una plétora de manifestaciones (cuadro 22-13). Más allá de los síntomas de presentación de hipertensión, edema y proteinuria, las pacientes también pueden tener un aumento en los reflejos de los tendones profundos, hipertensión maligna o desgarro placentario. La necrosis periportal hepática, la congestión y la hemorragia pueden ocasionar pruebas elevadas de función hepática y ruptura final de la cápsula hepática. La preeclampsia grave también puede producir cambios renales, incluyendo la tumefacción de las células endoteliales glomerulares, la proliferación mesangial y un marcado estrechamiento de las arterias capilares glomerulares. La corteza renal muestra isquemia cortical significativa que puede evolucionar a necrosis franca e insuficiencia renal aguda. También se pueden presentar trombocitopenia y coagulopatía intravascular diseminada (CID), así como accidentes cerebrovasculares (cuadro 22-14). La eclampsia o las convulsiones maternas debidas a isquemia cerebral y hemorragia petequeal pueden

**Cuadro 22-14. Complicaciones de la preeclampsia-eclampsia<sup>1</sup>**

Hemorragia cerebral
Ceguera cortical
Desprendimiento de retina
Síndrome HELLP (hemólisis, incremento de las enzimas hepáticas, trombocitopenia)
Rotura hepática
Coagulación intravascular diseminada (CID)
Edema pulmonar
Necrosis cortical renal aguda
Necrosis tubular renal aguda
Desprendimiento placentaria
Asfixia y muerte fetales intrauterinas

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Roberts JM, Redman CWG: Pre-eclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993;341:1447.

ocurrir en este marco, o aparecer como la primera manifestación de esta enfermedad. La preeclampsia-eclampsia también tiene riesgo para el feto. El deterioro placentario y la insuficiencia pueden ocasionar retardo del crecimiento intrauterino (RCIU) e hipoxia fetal. El nacimiento del feto es la única cura definitiva para este síndrome, que acarrea un índice elevado de mortalidad para la madre y el niño (cuadro 22-14).



32. ¿Cuáles son las características fundamentales de la preeclampsia-eclampsia?
33. ¿Cuáles son los riesgos para el feto de la hipertensión materna sin tratamiento?
34. ¿Cuáles otros trastornos de las personas no embarazadas tienen características comunes con la preeclampsia-eclampsia?



(Véase el Capítulo 25 para las respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

### CASO 82

Una mujer de 24 años de edad se presenta a la clínica con quejas de menstruación dolorosa. Refiere que durante los últimos años ha tenido dolor tipo cólico en los días previos a la menstruación y durante la misma. Además, nota que sufre distensión y aumento de peso en la semana previa a la menstruación, con edema de las manos y pies. Presenta irritabilidad y cambios severos en el estado de ánimo durante ese periodo, de tal manera que llora con facilidad y sin razón un momento y al siguiente se enfurece con su familia y su novio casi sin razón. En la evaluación por sistemas niega síntomas urinarios, secreción vaginal o alteraciones gastrointestinales. No tiene antecedentes médicos significativos. Nunca ha padecido una enfermedad de transmisión sexual. Sólo mantiene actividad sexual con su novio, con el cual ha permanecido por mucho tiempo, y siempre utilizan condones. No toma medicamentos. La exploración física no muestra datos relevantes.

### Preguntas

- A. ¿Cuáles son algunas de las posibles causas de la dismenorrea de esta paciente? ¿Cuál considera que sea la más probable? ¿Por qué?

- B. ¿Cuál es el mecanismo fisiopatológico de la dismenorrea?  
 C. ¿Cómo trataría sus síntomas?

### CASO 83

Una mujer de 28 años de edad se presenta en la clínica con queja de infertilidad. Declara que ella y su esposo han intentado iniciar un embarazo durante alrededor de un año sin éxito. Presentó la menarca a los 14 años de edad. Desde entonces, ha presentado menstruaciones regulares que duran cinco días sin dismenorrea significativa ni hemorragias anormales. Nunca ha estado embarazada. Tiene el antecedente importante de gonorrea y tricomoniasis a los 18 años de edad. Además, tuvo resultados anormales en un Papanicolaou consistente con virus del papiloma humano a los 20 años de edad, aunque los resultados de los frotis han sido normales desde entonces. No toma medicamentos. Está casada desde hace dos años y sólo mantiene actividad sexual con su esposo. Antes de su matrimonio, tuvo cerca de 25 parejas sexuales, la mayoría durante sus años universitarios. La exploración física no muestra datos notables.

### Preguntas

- A. ¿Cuáles son las causas más frecuentes de infertilidad en la mujer?  
 B. ¿Cuál sospecha que sea la causa de la infertilidad de esta paciente? ¿Por qué?

### CASO 84

Una mujer de 28 años de edad acude con su obstetra para una exploración prenatal programada. Tiene un embarazo de 30 semanas. Desde hace dos semanas nota cierto edema en las manos y pies, el cual parece ir en aumento, por lo que ya no puede utilizar sus anillos y sólo puede usar zapatos abiertos. No refiere más molestias. No tiene antecedentes de problemas médicos. Este es su primer embarazo. Ha recibido atención prenatal regular sin complicaciones hasta el momento. Toma un preparado multivitamínico prenatal. Como antecedente familiar notable, su madre tiene hipertensión y diabetes. Está casada y trabaja como maestra de escuela. Niega el consumo de alcohol, tabaco y drogas. En la exploración, parece estar bien; su presión arterial es de 152/95 mm Hg. La altura del fondo uterino es consistente con la edad gestacional. La frecuencia cardíaca fetal es de 140 lpm. Las extremidades inferiores tienen edema de 1+ hasta las rodillas y ligero edema en las manos. La prueba urinaria con tira reactiva revela 3+ de proteína.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es el diagnóstico probable?  
 B. ¿Cuáles son algunos de los factores de riesgo para este trastorno?  
 C. ¿Cómo se desarrolla este padecimiento? ¿Cómo origina la hipertensión, edema y proteinuria maternos?  
 D. ¿Cuáles son los riesgos para el feto si no se trata el problema?  
 E. ¿Cuáles son los riesgos para la madre si no se trata el trastorno? ¿Cuál es el tratamiento?

## REFERENCIAS

### Generales

- Diamond J: Unwritten knowledge. *Nature* 2001;410:521.  
 Huhtaniemi I: The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? *J Reprod Fertil* 2000; 119:173.  
 Lingappa VR, Farey K: *Physiological Medicine*. McGraw-Hill, 2000.  
 Speroff L *et al.*: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. Williams & Wilkins, 2004.  
 Strauss JF, Barbieri RL: *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*, 5th ed. Elsevier Saunders, 2004.  
 Wauters M *et al.*: Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2001;143:293.

- Dechend R *et al.*: AT1 receptor agonistic antibodies, hypertension, and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004;6:571.  
 Dizon-Townson DS: Preterm labour and delivery: A genetic predisposition. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2001; 15(Suppl 2):57.  
 Kaufman P *et al.*: Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1.  
 Solomon CG, Seely EW: Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001;37:232.  
 Sweeney AT, Brown FM: Gestational diabetes mellitus. *Clin Lab Med* 2001;21:173.  
 VanWijk MJ *et al.*: Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res* 2000;47:38.  
 Walsh WS: Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandina Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:223.

### Trastornos del embarazo

- Bolte AC *et al.*: Pathophysiology of preeclampsia and the role of serotonin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:12.

### Trastornos menstruales

- Chen EC, Brzyski RG: Exercise and reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 1999;71:1.



## Trastornos del aparato reproductor masculino

Stephen J. McPhee, MD

El aparato reproductor masculino tiene dos funciones principales: 1) la producción de hormonas andrógenas necesarias para la diferenciación embrionaria de los genitales externos e internos masculinos, el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios masculinos en la pubertad, y la conservación de la libido y la función eréctil durante la vida adulta; y 2) la producción de aproximadamente 30 000 000 de espermatozoides diarios durante la vida reproductiva masculina (desde la pubertad hasta la muerte). Estas funciones se interrelacionan y ambas requieren un eje hipotálamo-hipófisis-testículo intacto. Por tanto, los trastornos del hipotálamo, de la hipófisis, de los testículos o de las glándulas accesorias pueden resultar en anomalías de la producción de andrógeno (y dar lugar a hipogonadismo) o de la producción de espermatozoides (y originar infertilidad). Además, los andrógenos testiculares tienen una participación importante en el desarrollo de la hiperplasia prostática en los varones ancianos. Este capítulo considera dos trastornos frecuentes del aparato reproductor masculino: la infertilidad masculina y la hiperplasia prostática benigna.

### ESTRUCTURA Y FUNCIÓN NORMALES DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

#### ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

El aparato reproductor masculino se compone de testículos, conductos genitales, glándulas accesorias y pene (figura 23-1).

Los testículos constituyen las dos glándulas sexuales principales del varón. Normalmente tienen forma ovoide y miden alrededor de  $4.5 \times 3 \times 2.5$  cm. Los testículos tienen dos funciones: 1) elaborar las células reproductoras masculinas, los espermatozoides; y 2) producir las

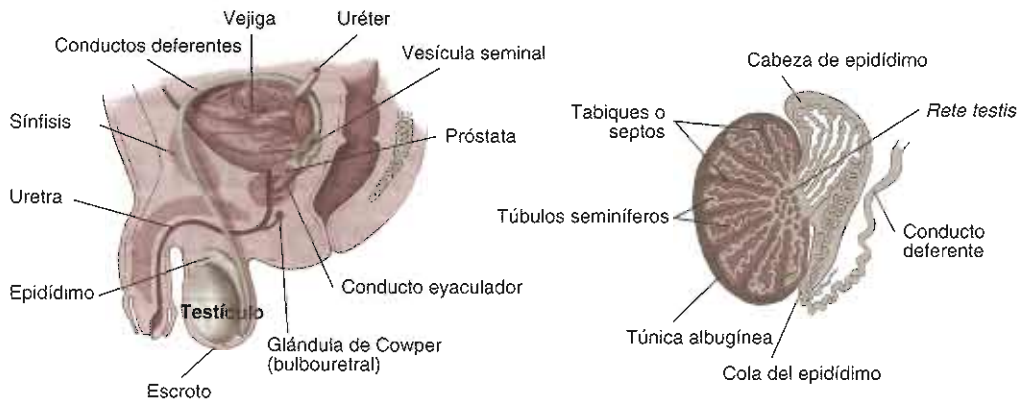
hormonas andrógenas, testosterona y dihidrotestosterona. Desde el punto de vista anatómico, los testículos se componen de asas y tubos contorneados, denominados **tubos seminíferos** (figura 23-2). Los espermatozoides se producen a partir de células germinales primitivas a lo largo de las paredes de los tubos seminíferos, en las profundidades de los pliegues citoplásmicos de las células de Sertoli, en un proceso conocido como **espermatogénesis**. Entre los tubos están los nidos de las células intersticiales (de Leydig), las cuales elaboran testosterona y dihidrotestosterona, y las secretan en el torrente sanguíneo.

Los testículos normalmente se encuentran en el escroto, el cual sirve como cubierta y protección de los testículos, y conserva la temperatura testicular aproximadamente  $1.5$  a  $2$  °C por abajo de la temperatura abdominal. La espermatogénesis testicular es sensible a la temperatura corporal, acontece de manera óptima a temperatura menor y disminuye o se suprime a temperaturas mayores.

Los conductos genitales incluyen el epidídimo y los conductos deferentes. Ambos extremos de cada asa de tubo seminífero desembocan en la cabeza del epidídimo. Los espermatozoides se mueven desde el tubo seminífero al epidídimo en camino hacia los conductos deferentes. Durante la eyaculación los espermatozoides ingresan a la uretra a través de los conductos eyaculadores localizados en el cuerpo de la próstata.

Las glándulas accesorias incluyen las vesículas seminales, las glándulas bulbouretrales de Cowper, las glándulas uretrales y la próstata (figura 23-3). Estas glándulas producen secreciones que ayudan a nutrir y transportar los espermatozoides al exterior.

La **próstata** es una glándula, de forma aproximadamente triangular, situada en la pelvis en la superficie posterior e inferior de la vejiga, cerca del recto. Rodea la uretra superior (prostática) (figura 23-3). La próstata tiene cinco lóbulos: anterior, medio, posterior y dos laterales. Los lóbulos laterales están separados por un surco posterior medio, fácilmente palpable con el examen rec-



**Figura 23-1.** Anatomía del sistema reproductor masculino (izquierda) y del sistema ductal del testículo (derecha). (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22th ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

tal digital. Desde el punto de vista histológico, la próstata consiste en una glándula tubuloalveolar mixta, con un estroma compuesto de músculo liso. La función de la próstata consiste en secretar el líquido prostático, un líquido opaco y alcalino que es el principal constituyente del semen, el líquido eyaculado con el orgasmo.

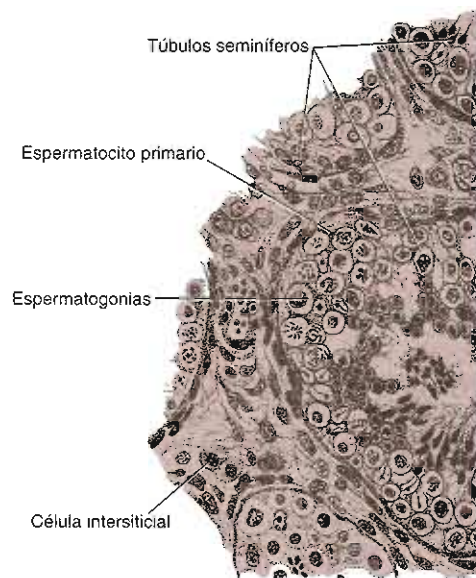
## FISIOLOGÍA

### Síntesis, enlace proteínico y metabolismo del andrógeno

Los testículos secretan dos hormonas esteroideas básicas para la función reproductora masculina: testosterona y dihidrotestosterona. En la figura 23-4 se ilustran las vías para la biosíntesis testicular del andrógeno.

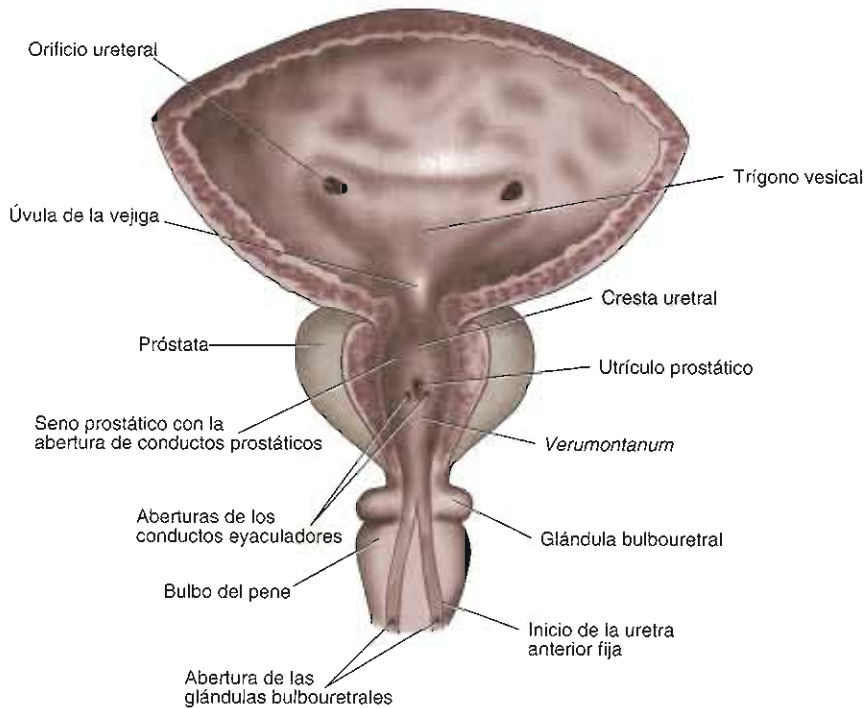
La testosterona, un esteroide  $C_{19}$ , se sintetiza a partir del colesterol por las células intersticiales (de Leydig) de los testículos y a partir de la androstenediona secretada por la corteza suprarrenal. En los varones adultos normales la tasa de secreción de la testosterona es de 4 a 9 mg/día (13.9 a 31.2  $\mu\text{mol}/\text{día}$ ). En la sangre se presenta unida a proteínas y en estado libre (no unida). Noventa y ocho por ciento de la testosterona plasmática está unida a proteína: aproximadamente 60% está enlazado a una  $\beta$  globulina denominada globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (o globulina fijadora de esteroides sexuales), y aproximadamente 38% está unido a la albúmina. La SHBG tiene una estructura similar, pero no idéntica, a la proteína fijadora de andrógeno secretada por las células de Sertoli (véase después). La SHBG se sintetiza en el hígado y el gen se localiza en el cromosoma 17. Las concentraciones séricas de la SHBG se incrementan en el hipertiroidismo, la cirrosis y la administración de varios fármacos, entre los que se incluyen estrógenos, tamoxifeno, fenitoína y hormona tiroidea; y disminuye en el hipotiroidismo, obesidad, acromegalia y con la administración de andrógenos, glu-

cocorticoides u hormona del crecimiento exógenos. Aproximadamente 2% de la testosterona circulante está libre y puede ingresar a las células para ejercer su acción metabólica. Además, algo de la testosterona unida a proteína puede disociarse de dicho enlace para ingresar a las células del tejido blanco. La concentración plasmática normal de testosterona en el varón adulto (libre y unida) es entre 300 y 1 100 ng/dL (10.4 a 38.2 nmol/L) (cuadro 23-1). La concentración de la testosterona plasmática presenta alguna disminución con la edad, según se



**Figura 23-2.** Corte esquemático del testículo. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22th ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)





**Figura 23-3.** Relaciones anatómicas de la próstata. (Reproducida con autorización de Lindner HH: *Clinical Anatomy*. Originalmente publicado por Appleton & Lange, derechos reservados 1989 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

ilustra en la figura 23-5. La testosterona libre plasmática normal es entre 50 y 210 ng/dL (1.7 a 7.28 nmol/L).

La dihidrotestosterona (DHT) proviene de la secreción directa por los testículos (aproximadamente 20%) y de la conversión en los tejidos periféricos de los precursores de testosterona y otros andrógenos (y estrógenos) secretados por los testículos y las suprarrenales (aproximadamente 80%). La DHT circula en el torrente sanguíneo. La concentración plasmática normal de la DHT en el varón adulto es de 27 a 75 ng/dL (0.9 a 2.6 nmol/L) (cuadro 23-1).

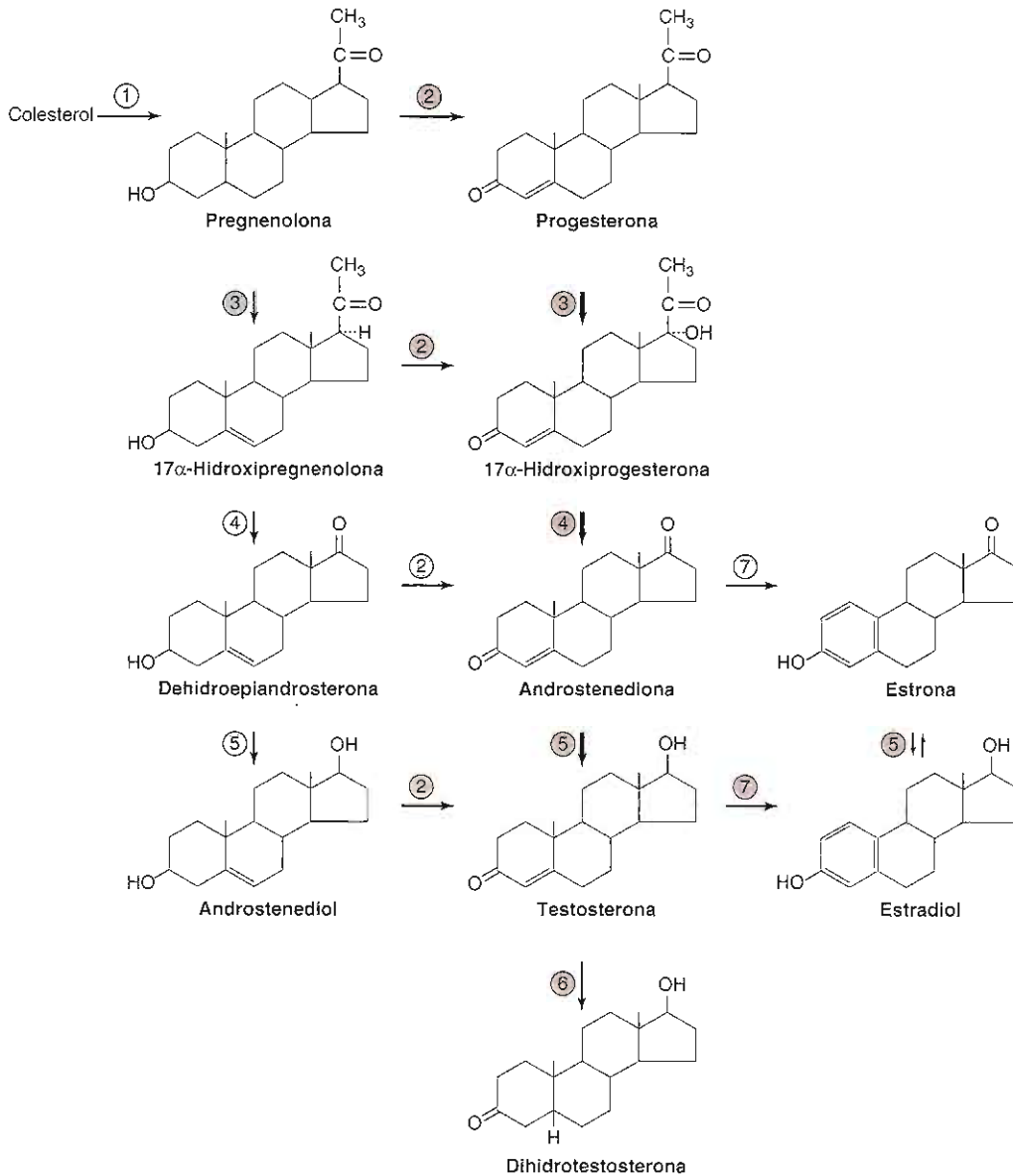
### REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ANDRÓGENO Y CONTROL DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

En la figura 23-6 se diagraman los mecanismos endocrinos controladores de la reproducción masculina. La hipófisis controla la producción de testosterona y la espermatogénesis mediante la producción de dos hormonas gonadotrópicas: la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculostimulante (FSH). La LH estimula las células intersticiales testiculares (de Leydig) para producir testosterona. La FSH actúa sobre las células testiculares de Sertoli para facilitar la espermatogénesis. En el cuadro 23-1 se proporcionan los intervalos normales para las concentraciones plasmáticas de la LH y de la FSH.

#### A. Eje hipotálamo-hipófisis-testículo (célula de Leydig)

El hipotálamo controla la producción hipofisaria de gonadotropinas mediante la secreción de un decapeptido, la **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)**. El hipotálamo libera la GnRH en una modalidad pulsátil cada 90 a 120 min en la circulación porta que conecta el hipotálamo y la hipófisis anterior. Una vez que la GnRH pulsátil se une a los gonadotropos en la hipófisis anterior, estimula la liberación de la LH y, en menor extensión, la de FSH en la circulación general. En los testículos la LH se une a receptores de membrana específicos en las células de Leydig. Esta unión da lugar a la activación de la adenilato ciclasa y a la formación de cAMP, el cual, a su vez, resulta en la secreción de los andrógenos. La exposición prolongada a GnRH, como cuando se emplea como fármaco, ocasiona una regulación en descenso de sus receptores en la hipófisis.

Como se presenta en la figura 23-6, las hormonas secretadas por los testículos ejercen una influencia de retroalimentación negativa sobre el hipotálamo y la hipófisis. Uno y otro de estos órganos poseen receptores de andrógeno y de estrógeno. Experimentalmente, la administración de andrógenos como la DHT disminuye la frecuencia del pulso de la LH, y la administración de estrógenos como el éstradiol disminuye la amplitud del pulso de la LH. *In vivo*, la testosterona inhibe directamente la secreción de la LH al actuar sobre la hipófisis



**Figura 23-4.** Biosíntesis y metabolismo de la testosterona. Las flechas gruesas indican las vías principales. (Los números en círculos representan las enzimas como sigue: ① 20,22-desmolasa (citocromo P450<sub>scc</sub>); ② 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa y Δ<sup>4,5</sup>-isomerasa (3βHSD); ③ 17-hidroxilasa (citocromo P450<sub>c17</sub>); ④ 17,20-desmolasa (citocromo P450<sub>c17</sub>); ⑤ 17-cetorreductasa; ⑥ 5α-reductasa; ⑦ aromatasas.) (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]; *Basic and Clinical Endocrinology*. 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

anterior, e indirectamente al inhibir la secreción de la GnRH a cargo del hipotálamo. El estradiol, derivado de la aromatización de la testosterona (figura 23-4), también ejerce un efecto inhibitorio importante sobre el hipotálamo.

### **B. Eje hipotálamo-hipófisis-testículo (túbulo seminífero)**

La estimulación de las gonadotropinas hipofisarias por la GnRH también hace que éstas secreten FSH a la circulación sistémica. En los testículos, la FSH actúa sobre las

**Cuadro 23-1. Concentraciones plasmáticas normales de las hormonas hipofisarias y gonadales en varones**

Hormona	Unidades convencionales	Unidades SI
Testosterona total	260 a 1 000 ng/dL	9.0 a 34.7 nmol/L
Testosterona libre	50 a 210 pg/dL	173 a 729 pmol/L
Dihidrotestosterona	27 a 75 ng/dL	0.9 a 2.6 nmol/L
Androstenediona	50 a 200 ng/dL	1.7 a 6.9 nmol/L
Estradiol	15 a 40 pg/mL	55 a 150 pmol/L
Estrona	15 a 65 pg/mL	55.5 a 240 pmol/L
FSH	2 a 15 mIU/ml	2 a 15 unidades/L
LH	2 a 15 mIU/mL	2 a 15 unidades/L
PRL	1.6 a 18.8 ng/mL	0.07 a 0.8 nmol/L

Clave: FSH = hormona foliculostimulante; LH = hormona luteinizante; PRL = prolactina.  
 Modificado y reproducido con autorización de Greenpan FS, Gardner DG (editores): *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004. Obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

células de Sertoli para producir líquido testicular, el cual ayuda al transporte de los espermatozoides hacia el epidídimo, y a promover la síntesis y la secreción de dos proteínas: la proteína fijadora de andrógeno y la inhibina. La proteína fijadora de andrógeno se une a la testosterona y la transporta hacia la luz de los túbulos seminíferos. Al hacer esto garantiza una gran concentración local de testosterona en el líquido tubular, lo cual se necesita para la espermatogénesis normal a cargo de las células de Sertoli. La inhibina actúa directamente sobre la hipófisis anterior para inhibir la secreción de la FSH sin afectar la liberación de la LH. Se han identificado dos variantes de la inhibina, y se ha encontrado que tres genes dirigen la síntesis de ésta. Es probable que la inhibina constituya el principal regulador fisiológico de la secreción de FSH a cargo de la hipófisis, junto con los esteroides gonádicos testosterona, DHT y estradiol.

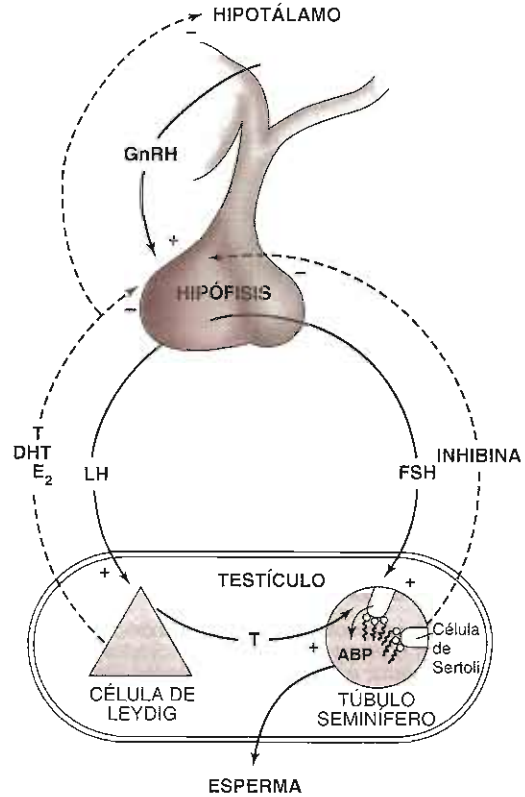


Figura 23-6. Control endocrino del sistema reproductor masculino. (APB, proteína fijadora de andrógeno; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; T, testosterona; E<sub>2</sub>, estradiol; DHT, dihidrotestosterona.) (Modificada y reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

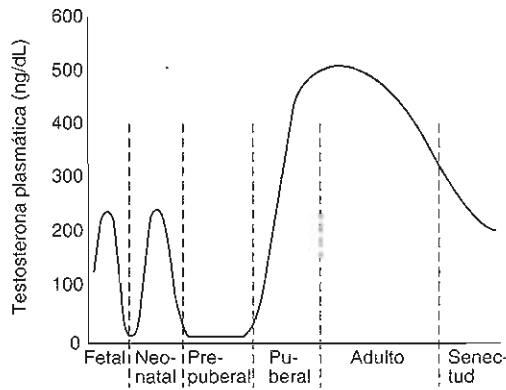
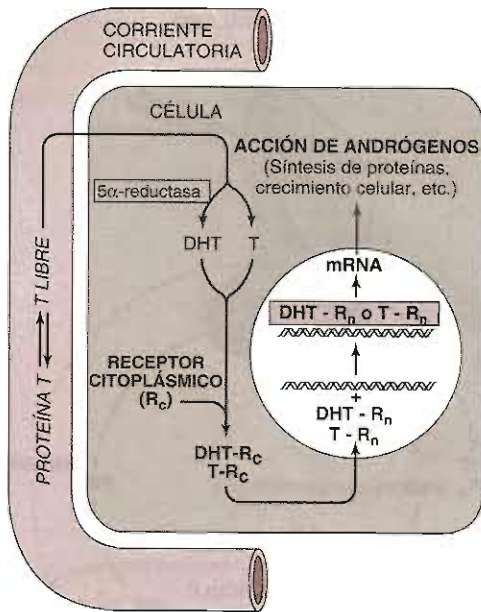


Figura 23-5. Concentraciones plasmáticas de testosterona en varones de diversas edades. (Reproducida con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

### Mecanismo de acción de los andrógenos

La testosterona actúa en mucho igual que otras hormonas esteroides. Una vez que abandona la circulación cruza rápidamente la membrana celular (figura 23-7). En el citoplasma de la mayor parte de las células blanco del andrógeno, la testosterona se convierte en la DHT más potente, mediante la 5 $\alpha$  reductasa. La testosterona y la DHT enlazan a una proteína receptora intracitoplásmica (marcada R<sub>c</sub> en la figura 23-7) diferente de la proteína fijadora de andrógeno y de la SHBG. El gen codificante de esta proteína se localiza en el cromosoma X. La acción de los andrógenos es mediada por el receptor de andrógeno (AR), una fosfoproteína miembro de la superfamilia del receptor de hormona esteroidea. El AR se expresa en la mayor parte de los tejidos de los mamíferos. Aunque la DHT enlaza al mismo receptor intracelular que la testosterona, los complejos DHT-receptor son más estables que los complejos testosterona-receptor. Por tanto, la formación de la DHT sirve para amplificar la acción de la testosterona en los tejidos blanco.



**Figura 23-7.** Mecanismos de acción de los andrógenos. (DHT, dihidrotestosterona; T, testosterona;  $R_c$ , receptor citoplásmico, el cual se convierte en receptor nuclear,  $R_n$ , en el núcleo.) (Reproducida con autorización de Greenspan FS, Gardner DG [editores]: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

A la unión de la testosterona o DHT, el receptor de andrógeno experimenta una serie de cambios conformacionales que le permiten ser translocado al núcleo, donde es objeto de transformación (a  $T-R_n$  o  $DHT-R_n$  en la figura 23-7), con lo cual se capacita para unirse al DNA en la cromatina nuclear e interactuar con los elementos de la respuesta de andrógeno en varios genes androgénicos blancos. La unión del complejo hormona-receptor al DNA resulta en la síntesis de RNA mensajero (mRNA). A continuación el mRNA se transporta al citoplasma y en éste facilita la transcripción de varios genes, con lo cual se permite la síntesis de nuevas proteínas responsables de los efectos androgénicos.

### Efectos de los andrógenos

En general, los andrógenos actúan para promover el crecimiento y el desarrollo, para promover la espermatogénesis (véase antes), para desarrollar y conservar los caracteres sexuales secundarios masculinos, y para inhibir la secreción hipofisaria de la LH. Los efectos anabólicos tienen lugar mediante un incremento en la velocidad de síntesis, y una disminución en la velocidad de degradación, de las proteínas.

En el feto, los andrógenos se necesitan para la diferenciación y el desarrollo normales de los genitales masculinos internos y externos. Durante la pubertad, los andrógenos se necesitan para el crecimiento normal de las estructuras genitales masculinas, las cuales incluyen el escroto, el epidídimo, los conductos deferentes, las

vesículas seminales, la próstata y el pene. Durante la adolescencia los andrógenos y estrógenos dan origen a los rápidos crecimientos del músculo esquelético y del hueso. Los andrógenos también tienen la responsabilidad del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios resumidos en el cuadro 23-2. Durante la vida adulta los andrógenos se necesitan para la reproducción masculina normal. Los andrógenos también estimulan la eritropoyesis.

### AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la diferencia entre la temperatura del escroto y la corporal central?
2. ¿En qué circunstancias se incrementa la concentración sérica de la globulina transportadora de hormona sexual (SHBG)?
3. ¿En qué circunstancias disminuye?
4. ¿Cuáles son los dos esteroides andrógenos y cuál su fuente?
5. ¿Cuánta dihidrotestosterona sanguínea proviene de la conversión periférica de la testosterona?
6. ¿Cómo se regula la secreción de la testosterona?
7. Ya que sólo existe un receptor de andrógeno, ¿cómo explicar las diferencias entre los efectos de la testosterona y de la dihidrotestosterona?
8. ¿Cuáles son los efectos de los andrógenos?

**Cuadro 23-2. Desarrollo puberal de las características sexuales secundarias masculinas<sup>1</sup>**

Genitales externos	El pene aumenta en longitud y grosor; el escroto se pigmenta y forma arrugas
Genitales internos	Las vesículas seminales aumentan de tamaño y se vuelven secretoras
Laringe	La laringe aumenta de tamaño, las cuerdas vocales aumentan en longitud y espesor. la voz se hace más grave
Pelo	Aparece barba, la línea de pelo frontal del cuero cabelludo retrocede anteriolateralmente; aparece vello púbico con patrón masculino (triángulo con vértice hacia arriba); aparece vello axilar, torácico y perianal
Músculo esquelético	Los hombros se ensanchan; los músculos esqueléticos aumentan de tamaño
Piel	Las secreciones de las glándulas sebáceas aumentan y se hacen más espesas
Mental	Se presenta una actitud más activa, más agresiva; se desarrolla la libido

<sup>1</sup> Reproducido con autorización de Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

## FISIOPATOLOGÍA DE TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL APARATO REPRODUCTOR MASCULINO

### INFERTILIDAD MASCULINA

La infertilidad, definida como la falla en concebir después de 6 a 12 meses de relaciones sexuales regulares sin anticonceptivos, afecta aproximadamente de 15 a 20% de las parejas casadas. Alrededor de 33% de los casos se debe al varón, 33% a la mujer, y 33% a trastornos combinados varón-mujer. Por tanto, hasta 10% de los varones por lo demás saludables es infértil.

La infertilidad masculina se debe a un grupo heterogéneo de trastornos. Las causas reconocibles explican sólo 30 a 50% de los casos. El resto es idiopático. Alrededor de 50% de las causas que se pueden reconocer son potencialmente corregibles. La completa evaluación del varón que presenta infertilidad permite al médico identificar y explicar la causa de la condición del

paciente, tratar las causas corregibles y descubrir la enfermedad genética y médica importante que podría afectar la salud del individuo o la de su descendencia.

### Etiología

El cuadro 23-3 lista las causas más frecuentes de infertilidad masculina. Dichas causas se pueden clasificar en tres categorías etiológicas:

#### A. Causas pretesticulares

Éstas incluyen los trastornos endocrinos como los hipotalámicos, o con mayor frecuencia, los hipofisarios; en los cuales la falla en la secreción de la hormona gonadotrópica da lugar a la insuficiencia testicular. Otras causas incluyen los estados de insensibilidad al andrógeno, los trastornos tiroideos, y los trastornos suprarrenales. Además, algunos medicamentos (p. ej., fenitoína) pueden disminuir las concentraciones de la FSH.

#### B. Causas testiculares

La responsabilidad de la infertilidad en el factor masculino puede corresponder al varicocele, el trauma, la in-

Cuadro 23-3. Etiología de la infertilidad masculina

Protesticular	Testicular	Postesticular
Trastornos hipotálamo-hipófisis	Varicocele	Obstrucción o cicatrización ductal
Panhipopituitarismo	Trauma	Cirugías pélvica, retroperitoneal, inguinal o escrotal (p. ej., linfadenectomía, retroperitoneal, herniorrafia, plastia en Y-V, resección prostática transuretral, vasectomía)
Deficiencia de gonadotropina	Torsión testicular	Infecciones de tracto genital (p. ej., enfermedad venérea, prostatitis, tuberculosis)
Deficiencia aislada de LH (eunuco fértil)	Orquiopexia	<i>Fibrosis quística</i>
LH biológicamente inactiva	Infección	Eyacuación retrógrada (p. ej., neuropatía diabética autónoma, posquirúrgica, medicamentos)
Deficiencia combinada de LH y FSH (p. ej., síndrome de Kallmann)	Orquitis por parotiditis	Anticuerpos al espermatozoide o al plasma seminal
Síndrome de Prader-Willi	Fármacos y toxinas	Anormalidades del desarrollo
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl	Medicamentos (p. ej., sulfasalazina, cimetidina, nitrofurantoína, ciclofosfamida, clorambucilo, vincristina, metotrexato, procarbazona)	Defectos anatómicos del pene (p. ej., hipospadias, epispadias, corda)
Ataxia cerebelosa	Ingestiones (p. ej., alcohol, marihuana)	Ausencia congénita (bilateral o unilateral) de conducto deferente; obstrucción bilateral del conducto eyaculador, u obstrucciones bilaterales en los epidídimos. Todos estos defectos se asocian con mutaciones en el gen regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística ( <i>CFTF</i> )
Tumores hipofisarios (p. ej., prolactinoma)	Exposiciones ambientales (p. ej., plaguicidas, radiación, exposición térmica)	Inestabilidad al andrógeno (p. ej., deficiencia del receptor de andrógeno, síndrome de feminización testicular)
Padecimiento sistémico (p. ej., cirrosis, uremia)	Anormalidades cromosómicas (p. ej., síndrome de Klinefelter (disgenesia XXY del tubo seminífero), microdeleciones en el cromosoma Y)	Mala técnica del coito
Trastornos de la tiroides (p. ej., hipertiroidismo, hipotiroidismo)	Anormalidades del desarrollo	Disfunción sexual, disfunción eréctil
Trastornos suprarrenales (p. ej., insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita)	Criptorquidia	Idiopática
Fármacos (p. ej., fenitoína, andrógenos)	Ausencias congénitas de conductos deferentes o de vesícula seminal	
	Síndrome del cilio inmóvil	
	Anorquia bilateral (síndrome de desvanecimiento testicular)	
	Aplasia de célula de Leydig	
	Síndrome de Noonan (síndrome de Turner masculino)	
	Distrofia miotónica	
	Biosíntesis defectuosa del andrógeno (p. ej., deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa)	

LH, hormona luteinizante.

fección, los fármacos y las toxinas (incluso medicamentos, ingestiones y exposiciones ambientales), anomalías cromosómicas como el cariotipo 47, XXY (síndrome de Klinefelter) o al desarrollo de anomalías como la criptorquidia (cuadro 23-3). Las anomalías cromosómicas explican cerca de 2% del total de casos de infertilidad masculina y aproximadamente 15% de los casos de azoospermia. Las causas genéticas o cromosómicas de la infertilidad masculina se resumen en el cuadro 23-4. La atrofia testicular puede resultar en insuficiencia de órgano terminal y en infertilidad. En el cuadro 23-5 se listan las situaciones asociadas con la atrofia testicular.

### C. Causas postesticulares

El problema postesticular más frecuente consiste en la obstrucción bilateral del flujo de espermatozoides, lo cual es en la ausencia de éstos en el semen (azoospermia). La obstrucción es responsable de hasta 50% de los

casos de infertilidad masculina, y puede ser susceptible de corrección quirúrgica. El diagnóstico se establece mediante biopsia testicular, que demuestra la espermatogénesis normal, por vasografía, en donde se usa la tinción radiográfica para visualizar el conducto deferente y localizar la obstrucción. La ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes explican 1 a 2% de los casos de infertilidad masculina y al menos 6% de los casos de azoospermia, está asociada a fibrosis quística, la cual se debe a la mutación del gen regulador de membrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (cuadro 23-4). En la mayor parte de los casos, la ausencia congénita de los conductos es considerada una forma leve o incompleta de fibrosis quística (véase adelante). Otras situaciones que dan lugar a causas postesticulares de infertilidad incluyen la eyaculación retrógrada (a menudo resultante de una neuropatía diabética), la ausencia de emisión seminal (a menudo por lesión de los nervios simpáticos como con-

Cuadro 23-4. Trastornos cromosómicos y genéticos que causan infertilidad masculina.

Trastorno	Causa de la infertilidad	Defecto
<b>Cromosómico</b>		
Síndrome de Klinefelter	Oligozoospermia, hialinización de los túbulos seminíferos	Cariotipo de mosaico 47,XXY o 46,XY/47,XXY
Síndrome masculino XX	SCSU	Translocación 46,XX SRY al brazo corto de X
Síndrome masculino XYY		Cariotipo 47,XYY
<b>Genético</b>		
Trastornos de la secreción de la GnRH Síndrome de Kallman Defectos en el receptor de la GnRH Síndrome de Prader-Willi Hipoplasia suprarrenal congénita Hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático	Disminución de la secreción de la GnRH Defectos en la proteína G acoplada para la GnRH Disminución de la secreción de la GnRH Disminución de la secreción de la GnRH Disminución de la secreción de la GnRH	Mutación del gen <i>KAL</i> Mutación del gen <i>GNRHR</i> Mutación de 15q11q13 Mutación del gen <i>DAX1</i> Mutación del gen prohormona convertasa 1 ( <i>PC1</i> )
Trastornos de la función andrógena Hiperplasia suprarrenal congénita  Síndromes de insensibilidad andrógena Síndrome de Reifenstein, feminización testicular, síndrome de Lub, síndrome de Rosewater Síndrome de Kennedy  Deficiencia de 5 $\alpha$ -reductasa	Exceso de andrógenos que inhiben la secreción hipofisaria de gonadotropinas Insensibilidad de andrógenos	Mutaciones de la enzima esteroidogénica  Mutación del gen <i>AR</i>  Expansión del sistema de poliglutamina en el dominio de transactivación de <i>AR</i> Mutaciones en el gen de 5 $\alpha$ -reductasa
Microdeleciones del cromosoma Y AZFa Deleción completa Deleción parcial	SCSU Fenotipo variable: oligozoospermia a SCSU	Defecto en los genes <i>DBY</i> , <i>USP9Y</i>
AZFb Deleción completa Deleción parcial	Interrupción espermatogénica Fenotipo variable: oligozoospermia a SCSU	Defecto en el gen <i>RBMY1</i>
AZFc Deleción completa o parcial	Fenotipo variable: oligozoospermia a SCSU	Defecto en el gen <i>DAZ</i>
Deleción completa de Yq	Azoospermia	
Fibrosis quística	Ausencia congénita de conductos deferentes	Defecto en el gen <i>CFTR</i>

Clave: SCSU, síndrome de célula de Sertoli única; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; AR, receptor de andrógeno.

Cuadro 23-5. Causas de atrofia testicular<sup>1</sup>

Trauma
Torsión testicular
Hipopituitarismo
Criptorquidia
Síndrome de Klinefelter (47, XXY)
Alcoholismo y cirrosis
Infección; por ejemplo, orquitis por parotiditis, epididimitis gonocócica
Desnutrición y caquexia
Radiación
Obstrucción de la salida seminal
Envejecimiento
Fármacos; por ejemplo, tratamiento con estrógenos para el cáncer prostático

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de Chandrasoma P, Taylor GR: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1988 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.

secuencia de cirugías pélvica o retroperitoneal), los anticuerpos a los espermatozoides o al plasma seminal, las anomalías del desarrollo, la disfunción sexual y la mala técnica del coito (falla al depositar el semen en la vagina durante el acto sexual).

#### D. Idiopática

Parece que hay una base genética para la infertilidad masculina que en la actualidad se clasifica como idiopática en muchos varones (se describe más adelante). Sin embargo, a pesar de los avances en el diagnóstico molecular, aún se desconoce la fisiopatología de la insuficiencia espermatogénica en una mayoría de los varones infértiles.

#### Patología

La biopsia testicular abierta o percutánea pueden demostrar cualquiera de varias lesiones que afectan la totalidad o sólo parte de los testículos. La lesión más frecuente corresponde a la "detención de la maduración", definida como la falla para completar la espermatogénesis más allá de una etapa particular. Puede haber patrones de detención temprana o tardía, con detención del desarrollo en las etapas del espermatozito primario o de la espermatogonia, en el ciclo espermatogénico. La segunda lesión más frecuente y menos intensa corresponde a la "hipoespermatogénesis", en la cual se presentan todas las etapas de la espermatogénesis, pero se demuestra una disminución en la cantidad de células epiteliales germinales por cada túbulo seminífero. Puede presentarse fibrosis peritubular. La "aplasia de células germinales" consiste en una lesión más grave caracterizada por la ausencia completa de células germinales, con sólo las células de Sertoli en el recubrimiento de los túbulos seminíferos (síndrome de célula de Sertoli única [SCSU]). La lesión más grave (p. ej., en el síndrome de Klinefelter) consiste en la hialinación, fibrosis y esclero-

sis de los túbulos. Estos datos por lo general indican daño irreversible.

Los estudios han demostrado una mayor frecuencia de cuerpos apoptóticos (marcadores de la muerte celular programada) en los testículos con detención de la maduración e hipoespermatogénesis, en comparación con los testículos de varones con azoospermia obstructora. Este dato sugiere que un mediador de la espermatogénesis anormal puede corresponder a la modificación en la regulación de la muerte celular programada. En los modelos animales se han identificado genes específicos mediadores de la apoptosis (*Bax*, *Bcl*, *CREM*).

#### Patogénesis

Para que la concepción tenga lugar deben satisfacerse las condiciones siguientes: 1) los testículos deben tener espermatogénesis normal; 2) los espermatozoides deben completar su maduración; 3) los conductos para el transporte de los espermatozoides deben estar permeables; 4) la próstata y las vesículas seminales deben suministrar cantidades adecuadas de líquido seminal; 5) la técnica del coito debe posibilitar que la parte masculina deposite el semen cerca del cuello uterino femenino; 6) los espermatozoides deben ser capaces de penetrar el moco cervical y alcanzar las trompas de Falopio; y 7) los espermatozoides deben cumplir con la capacitación y la reacción acrosómica, fundirse con el oolema, e incorporarse al ooplasma. Cualquier defecto en esta vía puede resultar en infertilidad.

La insuficiencia en la secreción de hormona gonadotrópica (hipogonadismo hipogonadotrópico) produce espermatogénesis defectuosa. Clásicamente, los varones con deficiencia aislada en la GnRH fallan al desarrollarse normalmente durante la pubertad. Sin embargo, una variante del hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático de inicio en la adultez produce infertilidad que se desarrolla después de la pubertad. Ya se demostró que las mutaciones en varios genes causan hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (cuadro 23-4). Estas mutaciones pueden causar anomalías en la secreción de la GnRH, alteración en la liberación hipofisaria de gonadotropina, o ambas. También hay descripciones de mutaciones en el receptor para gonadotropina como causa de incapacidad reproductiva en un subgrupo de pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático. Hasta ahora, se han identificado cuatro genes como las causas: *KAL* (el gen para el síndrome de Kallman ligado a X [hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático y anosmia]), *DAX1* (el gen de la hipoplasia suprarrenal congénita ligada a X [hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia suprarrenal]), *GnRHR* (el gen para el receptor de GnRH) y *PC1* (el gen para la convertasa 1 de prohormona, causa de un síndrome de hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático con defectos en el procesamiento de la prohormona). El hipogonadismo hipogonadotrópico puede resolverse algunas veces mediante gonadotropina coriónica, combinación de gonadotropina coriónica y FSH, o terapéutica de los pulsos periódicos con GnRH. El hipogonadismo hipergonadotrópico se

refiere a la falla gonádica (órgano terminal) primaria, y se manifiesta por el aumento en las concentraciones séricas de FSH y de LH debido a la ausencia de los efectos de las retroalimentaciones negativas de la testosterona y de la DHT sobre la hipófisis y el hipotálamo. Desafortunadamente, el tratamiento con testosterona parenteral por lo general no resulta en concentraciones intratesticulares de testosterona adecuadas para conservar la espermatogénesis. Los criterios futuros pueden involucrar la inyección intratesticular directa de microesferas cargadas con testosterona; en animales de experimentación se ha encontrado que tal criterio restaura las concentraciones de testosterona, y las subsiguientes producción de espermatozoides y fertilidad.

Un incremento en la concentración sérica de la prolactina (PRL) puede inhibir la liberación normal de las gonadotropinas hipofisarias, quizá mediante un efecto sobre el hipotálamo (p. ej., se ha encontrado que los pacientes con aumento en las concentraciones de prolactina presentan disminución en la frecuencia del pulso de la LH). Por tanto, en todo paciente con hipogonadismo hipogonadotrópico debe obtenerse una medición de la PRL sérica. En caso de encontrar aumento en las concentraciones de la PRL, el paciente debe evaluarse mediante imagenología de la silla turca para excluir un prolactinoma u otro tumor hipofisario. En el capítulo 19 se comentan otras causas de la hiperprolactinemia.

En aproximadamente 4% de los varones evaluados por infertilidad se encuentran otros trastornos endocrinos como hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing e hiperplasia suprarrenal congénita. El hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden modificar la espermatogénesis. El hipertiroidismo afecta las funciones hipofisaria y testicular al modificar el metabolismo de la hormona esteroide. En el hipertiroidismo se presenta mayor conversión de andrógenos en estrógenos, lo cual, a su vez, da origen a retroalimentaciones inapropiadas y a las consecuentes modificaciones en las secreciones de la LH y de la FSH. En el hipotiroidismo la infertilidad resulta de la mayor liberación de PRL (la TRH estimula la liberación de PRL). De manera similar, la insuficiencia suprarrenal primaria produce un incremento reversible en la concentración sérica de la PRL. La hiperprolactinemia inhibe la liberación de las gonadotropinas hipofisarias y origina bajo valores de testosterona sérica y reducción de la libido. En el síndrome de Cushing, la hipercortisolemia causa disfunción eréctil y disminución de la libido.

En aproximadamente 15% de los varones estériles se presentan los trastornos testiculares, los cuales incluyen la criptorquidia (testículos sin descender), la insuficiencia del túbulo seminífero adulto, y las anomalías del cromosoma sexual.

La espermatogénesis normal procede a manera de cascada de fenómenos genéticos iniciados por factores codificados por los cromosomas sexuales. Ya se identificaron aberraciones genéticas tanto en el gen del receptor androgénico ligado a X como en el cromosoma Y que causan alteraciones en la espermatogénesis en cerca de 20% de los varones infértiles 46,XY (cuadro 23-4).

Algunos defectos pueden afectar la cantidad y función de los espermatozoides producidos. Es probable que otros defectos afecten las proteínas en el epidídimo o líquido seminal que sirven como factores moduladores de la capacitación de los espermatozoides. La capacitación es el mecanismo fisiológico que debe activarse en los espermatozoides para que puedan "activarse" después de su liberación del aparato reproductor masculino, con lo que cumplen su potencial fertilizador.

Varias mutaciones de las líneas germinales en el gen del receptor androgénico (AR) ligado a X producen defectos en el receptor de andrógeno y causan síndromes de insensibilidad androgénica (resistencia al andrógeno). Hay una amplia gama de fenotipos para este trastorno, según la gravedad de la pérdida de la función del receptor de andrógeno. Los defectos graves del receptor producen resistencia total al andrógeno. En tales pacientes, los genitales externos tienen un fenotipo femenino, pero tienen testículos intraabdominales y, como está activa la sustancia inhibidora de Müller producida por los testículos, los genitales internos tienen un fenotipo masculino. Los pacientes con defectos mínimos en la función del receptor de andrógeno tienen genitales externos masculinos normales y presentan infertilidad, casi siempre debido a azoospermia. Tales defectos sutiles se caracterizan por la producción de proteína disfuncional del receptor y se presenta en 10 a 15% de los varones con producción demasiado baja de espermatozoides e infertilidad. Las repeticiones CAG largas (más de 26) en los alelos del receptor androgénico, que se encuentran hasta en 25% de los varones azoospermicos, se vinculan con la infertilidad masculina y la espermatogénesis defectuosa. El sello característico de la resistencia al andrógeno es un valor elevado de testosterona asociado con una concentración elevada de la LH, debido a que los testículos son capaces de producir testosterona, pero la hipófisis, en ausencia de un receptor de andrógeno en funcionamiento, es incapaz de reconocer la testosterona.

En los últimos años se hizo evidente que el brazo largo del cromosoma Y (Yq) contiene genes cruciales para el proceso de diferenciación de las células germinales masculinas. Se han detectado deleciones de pequeñas porciones (microdeleciones) del cromosoma Y en cerca de 10 a 15% de los varones azoospermicos y en 5 a 10% de los varones con oligospermia (cuadro 23-4). Parece que estas microdeleciones surgen *de novo* en el paciente infértil y con la pérdida de segmentos específicos de DNA, conducen a la pérdida de genes vitales para la producción de espermatozoides. Estas microdeleciones cromosómicas se han observado en varios patrones de supresión, con tres subregiones no superpuestas suprimidas de manera recurrente, en las regiones proximal, media y distal Yq11, designadas como AZFa, AZFb, y AZFc, respectivamente (figura 23-8). Se han observado las asociaciones específicas entre estas microdeleciones cromosómicas Y y los tipos de fracaso espermatogénico. La deleción de toda la región AZFa (deleción "completa") se asocia con SCSU y la deleción de toda la región AZFb, con interrupción espermatogénica (cuadro 23-4). Las deleciones parciales de estas regiones o las deleciones completas o parciales





Figura 23-8. Representación diagramática de las áreas responsables de la infertilidad masculina en el brazo largo del cromosoma Y (Yq). (Reproducida, con autorización de Iammarone E *et al.*: Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003;17:211.)

les de la región AZFc se asocian con un fenotipo variable, que varía desde la hipoespermatogénesis (oligozoospermia) hasta SCSU.

Estas deleciones se descubrieron por detección citogenética, pero en fechas más recientes se identificaron también por análisis de DNA del cromosoma Y mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa con secuencias marcadas. Por la pérdida especificada de los segmentos de DNA, las microsupresiones ocasionan la pérdida de genes vital para la producción de espermatozoides. En particular, hay cuatro genes implicados: *DAZ* (borrado en la azoospermia), *RBM* (motivo de unión con RNA; antes conocido como *YRRM*, motivo de reconocimiento de RNA del cromosoma Y), *DFFRY* (Y relacionado con facetas de grasa de *Drosophila*) y *CDY* (cromodominio Y). Algunos de estos genes parecen codificar proteínas de unión con DNA que participan en el proceso de maduración espermática. Aunque aún se desconoce la función de estas proteínas, no se cree que estén vinculadas con los defectos en el receptor androgénico. Se sospecha la existencia de genes adicionales en Yq. Se necesitan más estudios para comprender la distribución y actividad de los genes vinculados con el cromosoma Y que controlan la espermatogénesis.

Los varicoceles son aumentos de tamaño varicosos de las venas del cordón espermático. Son muy frecuentes, se presentan en 8 a 20% de los varones en la población general y en 25 a 40% de los pacientes con infertilidad por lo demás inexplicable. Con frecuencia tienen presentación bilateral (50 a 70%). Entre los varones asistentes a clínicas de infertilidad, los varicoceles afectan a 11% de los varones con análisis normales de semen, pero a 25% de los varones con análisis anormales de semen. Se tiene la hipótesis de que los varicoceles pueden dar lugar a la oligospermia al incrementar la temperatura testicular (véase después). La incidencia de los varicoceles es mucho menor en los varones que nunca han procreado un hijo (infertilidad primaria del factor masculino) que en los varones actualmente estériles, pero capaces de procrear un hijo en el pasado (infertilidad secundaria del factor masculino) (35% comparado con 81%). Este dato sugiere que los varicoceles pueden producir una disminución progresiva en la fecundidad y que la fecundidad previa en los varones con varicocele, no confiere resistencia para el deterioro de la espermatogénesis inducida por el varicocele. La cirugía profiláctica permanece motivo de controversia, sin embargo, los estudios de la eficacia de la varicolectomía han demostrado incrementos significativos en la cifra, la movilidad, y algunas veces en la

morfología, de los espermatozoides, pero las muestras, aleatorias controladas han dejado de mostrar una mejora notable en las tasas de embarazo, respecto a las personas sin operación.

La quimioterapia o la radioterapia para una neoplasia también pueden deteriorar la espermatogénesis mediante los efectos citotóxicos de ambas sobre las células germinales. Por ejemplo, más de 80% de los varones que han curado de cáncer testicular son infértiles. La infertilidad por lo general es multifactorial, secundaria a la quimioterapia, a la disección de los ganglios linfáticos retroperitoneales y a la radioterapia que reciben estos pacientes.

Diversos fármacos y toxinas ambientales pueden interferir con la espermatogénesis, directamente o de manera indirecta, mediante modificaciones en el sistema endocrino. Los efectos gonadotóxicos se presentan por alcohol, marihuana, agentes alquilantes, antimetabólitos, alcaloides de la *Vinca*, esteroides anabólicos, nitrofurantoina, eritromicina, gentamicina, cimetidina, sulfasalazina, plomo y arsénico. Las alteraciones del eje hipotálamico hipofisis testicular ocurren por alcohol, opioides, espironolactona, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas, esteroides anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, nitrofurantoina, cimetidina, ciclosporina y sulfasalazina. La disminución de la libido se presenta por alcohol, opioides, espironolactona,  $\beta$  bloqueadores, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, litio, antiandrógenos, progestinas y estrógenos. La disfunción eréctil ocurre por el alcohol, cocaína, tiazidas, espironolactona,  $\beta$  bloqueadores,  $\alpha$  bloqueadores, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, litio, esteroides anabólicos, estrógenos y progestinas. La disminución del potencial de fertilización sucede por bloqueadores del canal de calcio, tetraciclinas, colchicina y alopurinol. La interrupción de estos agentes puede restaurar a la normalidad las concentraciones de los espermatozoides en el semen.

Los varones que nacen con los testículos sin descender (criptorquidia) poseen una calidad peor del semen que los varones normales, cualquiera que sea el momento de la orquidopexia correctora (fijación de los testículos en el escroto mediante sutura). Aproximadamente 30% de los varones con criptorquidia unilateral y 50% de quienes la presentan bilateral tendrán cifras escasas de espermatozoides. Como se expuso antes existe una temperatura diferencial de 1.5 a 2 °C entre el abdomen y el escroto, y el incremento en la temperatura con la criptorquidia puede resultar en disminución de la espermatogénesis.

Otros defectos de la espermatogénesis no se pueden corregir; por ejemplo, los producidos por anomalías cromosómicas o asociados con el síndrome del cilio inmóvil.

Las infecciones de las vías genitales pueden deteriorar la fertilidad. La orquitis de la parotiditis puede producir atrofia testicular, presuntamente como consecuencia de la inflamación, la tumefacción y la necrosis por presión. Entre los varones que desarrollan parotiditis antes del inicio de la pubertad, aproximadamente 13% desarrolla orquitis unilateral, y 65% bilateral. La epididimitis gono-

cócica aguda, la orquiepididimitis crónica, la tuberculosis o la prostatitis bacteriana pueden producir cicatrices y obstrucciones del epidídimo, y de los conductos deferentes o eyaculatorios y, de esta manera, deteriorar la fertilidad. La enfermedad venérea previa también puede asociarse con constricciones uretrales. La epididimovasostomía para aliviar la obstrucción del epidídimo, la vasovasotomía para corregir la obstrucción localizada de los conductos deferentes y la resección transuretral de las constricciones en los conductos eyaculatorios o en la uretra, se han asociado con incrementos en el volumen del eyaculado, en la densidad y la movilidad espermáticas y en las tasas de embarazo. Además, en los casos de obstrucción irreparable de los conductos deferentes y de azoospermia no obstructora debida a aneyaculación, es posible realizar la recuperación microepididimaria con aspiración de espermatozoides para la fecundación *in vitro* (FIV) mediante inyección intracitoplásmica del espermatozoide (IICE). La IICE tiene el potencial de sobrepasar muchas de las causas de infertilidad masculina. Sin embargo, la IICE puede transmitir a la descendencia masculina los defectos cromosómicos o génicos (como las microdeleciones en el cromosoma Y, o las mutaciones en el gen *CFTR*), los cuales de otra manera podrían perderse o eliminarse por medios naturales. Por tanto, se recomiendan la asesoría genética y el rastreo sistemático para las parejas que consideren la opción de la IICE.

La eyaculación retrógrada del semen en la vejiga urinaria puede presentarse con la neuropatía autónoma (p. ej., por diabetes mellitus), con la lesión del esfínter interno de la vejiga (p. ej., por una plastia Y-V correctora del cuello vesical durante la infancia o por la resección transuretral de la próstata), con la lesión o la disfunción de los nervios simpáticos (p. ej., subsiguientes a cirugías radicales pélvica o retroperitoneal), o con ciertos medicamentos.

En aproximadamente 3% de las parejas infértiles se sospecha la presencia de infertilidad inmunitaria, con más de 10% de los espermatozoides móviles recubiertos con anticuerpos. La participación de los anticuerpos al esperma (o al plasma seminal) y los mecanismos en la producción de la infertilidad permanecen controversiales. Los anticuerpos pueden vincularse con el inicio prematuro de la capacitación y la reacción acrosómica. Diversos trastornos autoinmunitarios pueden resultar en la producción de anticuerpos al esperma por la compañera femenina. Tales anticuerpos en el tracto genital femenino pueden dar lugar a la aglutinación y la inmovilización de los espermatozoides, y pueden ser responsables de la falla de éstos para penetrar el óvulo. Sin embargo, es probable que este mecanismo rara vez produzca infertilidad. Los anticuerpos antiesperma producidos por el varón pueden causar una "infertilidad autoinmunitaria". Los factores causantes de la producción de anticuerpos antiespermatozoide por el compañero varón incluyen la vasectomía, la obstrucción del conducto eyaculador, la infección, el varicocele, la criptorquidia, así como el traumatismo, la torsión y el cáncer testicular. Los anticuerpos antiespermatozoide pueden medirse en el suero o en el semen mediante varias técnicas. La prue-

ba de la penetración en el moco del espermatozoide tiene mayor utilidad para valorar la importancia de las pruebas de anticuerpo antiespermático positivo. Los espermatozoides pueden ser incapaces de penetrar el moco cervical antes de que la cantidad de anticuerpo antiespermatozoide se considere clínicamente significativa. El tratamiento o dosificación inmunosupresora con corticosteroides sistémicos pueden mejorar la fertilidad de manera significativa. Opcionalmente, los corticosteroides pueden utilizarse para disminuir los títulos de anticuerpos antes de la FIV.

Aproximadamente 1 a 2% de los varones estériles tiene ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. Este defecto también acontece en 99% de los varones con fibrosis quística. Además, en tanto que 50 a 70% de los varones con ausencia congénita de los conductos deferentes tiene mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana *CFTR* responsable de la fibrosis quística, la mayoría de los varones estériles con ausencia congénita bilateral de dichos conductos, carecen de síntomas respiratorios. La causa más frecuente de la ausencia congénita de los conductos deferentes parece consistir en una mutación en el *CFTR* combinada con una variante en la región no codificante del *CFTR* (el alelo 5T), la cual da origen a menores concentraciones de la proteína *CFTR* normal.

La infertilidad también puede acontecer en pacientes con defectos anatómicos del pene como la hipospadias (abertura uretral en la parte inferior del pene), la epispadias (abertura uretral en la superficie dorsal del pene), y la corda (erección dolorosa con curvatura penéana debida a la no distensibilidad de un cuerpo cavernoso). Estas anomalías pueden dar origen a una colocación inapropiada del eyaculado en la vagina.

La mala técnica del coito y la cronometría inapropiada del coito pueden interferir con la fertilidad. Las masturbaciones demasiado frecuentes en el periodo periovulatorio pueden depletar la reserva de espermatozoides, en particular en el varón oligospermico. Algunos lubricantes de utilización frecuente (p. ej., K-Y, Jelly, Surgilube, Loción Keri, e incluso la saliva) pueden ser espermatotóxicos y producir deterioro en la movilidad del espermatozoide.

Finalmente, la disfunción sexual puede ser responsable de la infertilidad del factor masculino. La disfunción sexual masculina puede categorizarse en varias áreas problema. La disfunción eréctil se define como la incapacidad consistente para conservar el pene erecto con la rigidez suficiente para permitir el coito (pérdida de la erección). Tal disfunción eréctil puede resultar de causas arteriales, venosas, neurógenas o psicógenas. La disfunción eréctil debe diferenciarse claramente de los problemas con la libido, la eyaculación y el orgasmo. Una pérdida de la libido (deseo sexual) puede consistir en una consecuencia directa de la insuficiencia de andrógeno por la enfermedad hipotalámica, hipofisaria o testicular. La pérdida de emisión (falta de líquido seminal durante la eyaculación) puede resultar de la eyaculación retrógrada (como se menciona antes) o de la insufi-

ciencia de andrógeno (la cual disminuye las secreciones prostáticas y de la vesícula seminal). La eyacuación prematura por lo general corresponde a un trastorno relacionado con la ansiedad. La pérdida del orgasmo por lo general tiene un origen psicológico.



## AUTOEVALUACIÓN

9. ¿Cuáles son las categorías de la infertilidad masculina? Mencionar algunas causas específicas en cada categoría.
10. Desde la perspectiva del sistema reproductor masculino, ¿en qué consisten las etapas que deben acontecer para la concepción?
11. ¿Cuáles fármacos interfieren con mayor frecuencia en la espermatogénesis?
12. ¿Cuáles son las causas de la disfunción eréctil?

## Manifestaciones clínicas

### A. Síntomas y signos

A menudo la infertilidad constituye la única queja. Sin embargo, según la causa de ésta puede haber otros síntomas y signos. Por ejemplo, con el hipogonadismo hipogonadotrópico, puede haber disminución de la libido y de la función eréctil, inestabilidad emocional, fatiga, disminución de la concentración mental e inestabilidad vasomotora (palpitaciones, bochornos, diaforesis). Si el hipogonadismo se presenta antes del inicio de la pubertad, puede haber otros signos de la insuficiencia andrógena como la menor pilosidad corporal, la ginecomastia y las proporciones eunucoides (hombros angostos, poco desarrollo muscular). La galactorrea en un varón sugiere fuertemente un prolactinoma en la hipófisis anterior. Las anomalías neurológicas u oftálmicas sugieren extensión suprasilar de un tumor hipofisario, y la poliuria profusa consistente con diabetes insípida sugiere destrucción de la hipófisis posterior. La anosmia y un antecedente de retardo en la maduración sexual son características cruciales del síndrome de Kallmann, con hipogonadismo hipogonadotrópico concomitante. Normalmente, las neuronas que secretan GnRH se desarrollan en la nariz durante la vida fetal y migran al hipotálamo. En el síndrome de Kallmann, esta emigración deja de ocurrir y la insuficiencia aislada de gonadotropina se asocia con anomalías de la corteza olfatoria. Los pacientes afectados pueden presentar testículos sin descender, ginecomastia y obesidad, además de los retardos en alcanzar la estatura adulta y en la maduración sexual durante la pubertad. Recientemente se ha encontrado la delección de sólo un gen, el *KALI*, en la variante ligada a X de la enfermedad.

Los pacientes con el síndrome de cilio inmóvil (síndrome de Kartagener) presentan astenospermia intensa (escasa movilidad del espermatozoide) debida a la pérdi-

da de los brazos de dineína, concomitante con defectos del transporte mucociliar en las vías respiratorias inferiores, los cuales resultan en enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La presencia de enfermedad respiratoria crónica, en particular de bronquiectasia y de sinusitis crónica, también sugiere infertilidad debida a la ausencia congénita de los conductos deferentes (fibrosis quística) o a obstrucción del epidídimo (síndrome de Young).

El examen físico de los genitales masculinos es muy importante en el diagnóstico de la infertilidad. La medición del tamaño testicular (orquidometría) puede ser de utilidad, ya que los trastornos de la espermatogénesis a menudo se asocian con testículos anormalmente pequeños. La atrofia testicular se diagnostica cuando, al examen físico, se encuentran testículos menores de  $4.5 \times 3 \times 2.5$  cm. La palpación cuidadosa del cordón espermático puede revelar un varicocele, palpable como una masa intraescrotal pastosa. La producción de un incremento en la presión intraabdominal (p. ej., mediante la maniobra de Valsalva: esfuerzo espiratorio forzado contra una glotis cerrada) algunas veces da origen a un impulso palpable en la masa. Los varicoceles se detectan con más facilidad si el paciente se examina en la posición de pie, son más frecuentes en el lado izquierdo. Las infecciones del epidídimo pueden acompañarse con cambios quísticos, induración e irregularidad epididimarias. Puede haber ausencia de los conductos deferentes o nodularidad a lo largo del curso de éstos sugerente de obstrucción. Una próstata con aumento de tamaño, pastosa o sensible sugiere prostatitis. Finalmente, el pene debe inspeccionarse cuidadosamente respecto a una posición anormal de la abertura uretral, o angulación o curvatura peneanas anormales. El tallo peneano debe palparse para detectar fibrosis sugerente de la enfermedad de Peyronie, un trastorno en el cual el depósito de tejido fibroso alrededor del cuerpo cavernoso del pene produce deformidad y erecciones dolorosas.

### B. Evaluación y pruebas de laboratorio

La figura 23-9 esboza un criterio para el diagnóstico de la infertilidad masculina. Las determinaciones séricas de la testosterona, FSH y LH, y la realización de un análisis del semen, permiten al médico clasificar a los pacientes de acuerdo con la presencia de una insuficiencia gonádica primaria o secundaria. Los pacientes con insuficiencia gonádica primaria presentan un análisis anormal del semen, concentraciones escasas o normales inferiores de la testosterona, e incrementos en la FSH y en la LH. Quienes presentan insuficiencia gonádica secundaria tienen un análisis anormal del semen, concentraciones escasas en la testosterona sérica, y concentraciones escasas o inapropiadamente normales de la FSH o de la LH.

El análisis del semen involucra el examen del semen colectado mediante masturbación (en un condón especial) después de 72 h de abstinencia sexual. El análisis conlleva la determinación del volumen, apariencia y viscosidad, así como de la cifra, la movilidad y la morfología espermáticas. En el cuadro 23-6 se presentan los estándares de referencia para el análisis de semen. El vo-

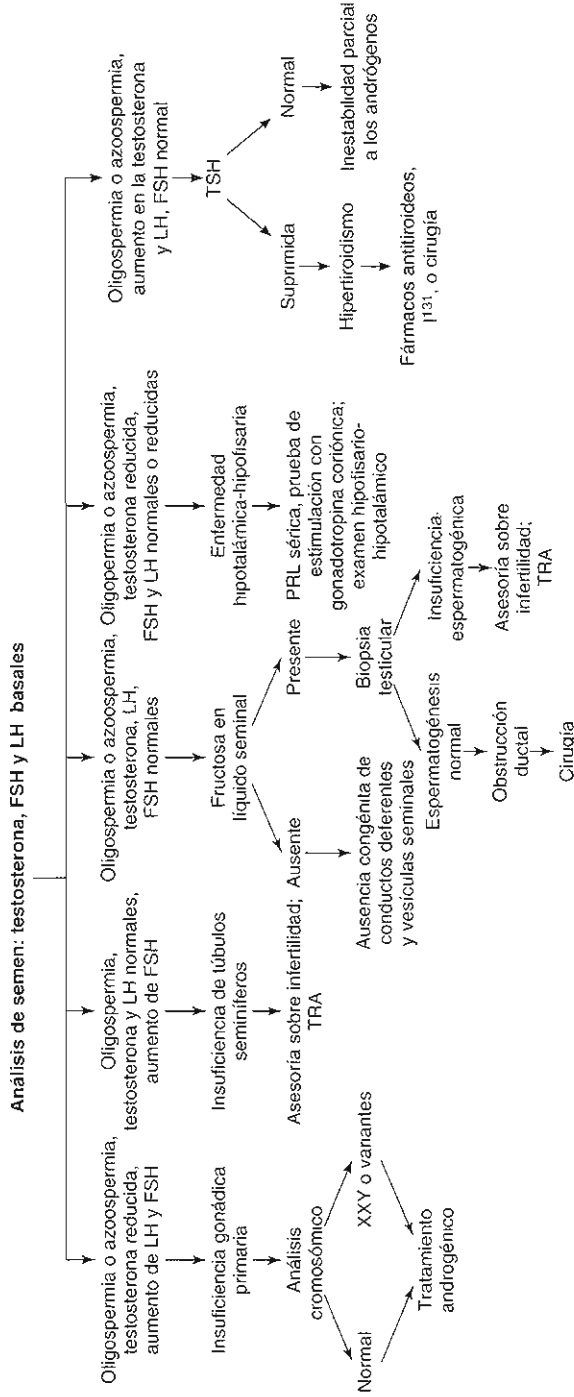


Figura 23-9. Procedimiento para el diagnóstico de la infertilidad masculina. (TRA, tecnologías de reproducción asistida FSH, hormona foliculostimulante; LH, hormona luteinizante; TSH, hormona estimulante de la tiroides; PRL, prolactina.) (Reproducida con autorización de Greenspan FS Gardner DG [editores]. *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2005; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

**Cuadro 23-6. Análisis del semen: valores normales y definiciones<sup>1</sup>**

Característica	Referencia estándar
Volumen del eyaculado	> 2 mL
pH	7.2 a 7.8
Concentración del esperma	≥ 20 000 000/mL
Conteo del esperma	≥ 40 000 000/mL
Motilidad del esperma	≥ 50% con motilidad normal
Morfología del esperma	≥ 30% con formas normales
Término	Definición
Normospermia	Eyaculación normal (definida por los estándares de referencia antes mencionados)
Oligozoospermia	Concentración del esperma < 20 000 000/mL
Astenozoospermia	< 50% de espermatozoides con progresión hacia delante de < 25% con progresión rápida
Azoospermia	Sin espermatozoides en la eyaculación
Aspermia	Sin eyaculación

<sup>1</sup> Modificado con autorización de World Health Organization: Reference values of semen variables. En: *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction*, 4th ed. Cambridge University Press, 1999.

lumen promedio del eyaculado es de 2.5 a 5 mL después de 72 h sin relaciones sexuales. Los volúmenes menores de 1.5 mL pueden resultar en un amortiguamiento inadecuado de la acidez vaginal para asegurar la supervivencia del espermatozoide y en general se deben a eyaculación retrógrada, o a insuficiencia de andrógeno. Normalmente hay alrededor de 100 000 000 de espermatozoides por mililitro de semen. La azoospermia (ausencia de espermatozoides) y la oligospermia (por lo general definida como < 20 000 000 de espermatozoides por mililitro de semen) resultan en infertilidad. Los varones con escasa producción de espermatozoides con frecuencia también presentan mal funcionamiento de éstos. La movilidad y la morfología espermáticas normales se definen como al menos 50% de los espermatozoides móviles, y más de 30% con morfología normal. La movilidad anormal puede deberse a infección o a anticuerpos antiespermatozoide. La morfología anormal puede originar varicocele, infección o exposición a toxinas. Algunas veces el análisis de semen tiene utilidad limitada. Una proporción importante de varones con análisis de semen "normal" puede ser infértil debido a defectos en la función del espermatozoide y una cantidad significativa de varones con calidad seminal "anormal" carecerá de función normal de los espermatozoides.

Las vesículas seminales producen fructosa y la ausencia de ésta en el semen significa la obstrucción de los conductos eyaculatorios. La leucospermia (cantidad excesiva de leucocitos en el semen) puede afectar adversamente los movimientos y la capacidad de fecundación del espermatozoide, debido quizá a la generación excesiva

de especies de oxígeno reactivo a cargo del leucocito. El hallazgo de leucospermia debe inducir investigaciones adicionales para excluir una infección subclínica del tracto genital.

En la actualidad se dispone de varios análisis funcionales de espermatozoides con objeto de valorar la capacidad de éstos para alcanzar y penetrar el óvulo. La prueba poscoito valora la interacción de los espermatozoides con el moco cervical. Se realiza mediante el examen del moco cervical respecto a la presencia de espermatozoides viables después de unas cuantas horas del coito. La prueba se realiza mejor durante la fase preovulatoria del ciclo menstrual, cuando el moco cervical está menos viscoso. La prueba se considera normal si existen al menos 10 a 20 espermatozoides por campo a gran aumento, y la mayor parte de éstos demuestran movilidad anterógrada. Las causas de una prueba anormal incluyen la presencia de anticuerpos al espermatozoide o al plasma seminal en el moco cervical o en semen, anomalías anatómicas, mala técnica de coito, semen anormal (demostrable en el análisis de semen), y cronometría impropia de la prueba. La prueba es sencilla y barata, y proporciona una medición de la función del espermatozoide. La falla del espermatozoide para penetrar el moco pronostica malas tasas de fecundación con la fecundación *in vitro*.

Se han desarrollado diversas pruebas *in vitro* para valorar la función del espermatozoide, en un intento por explicar los factores masculinos previamente ocultos en las parejas con infertilidad inexplicable. Estas parejas presentan tasas significativamente menores de fecundación *in vitro* respecto a aquellas en quienes pueden identificarse problemas tubarios sencillos. Estas pruebas están diseñadas para descubrir defectos en la capacitación y en el movimiento del espermatozoide, en el enlace a la zona pelúcida, en la reacción acrosómica, y en la capacidad para penetrar el oocito. La prueba de penetración espermática del moco valora la capacidad de los espermatozoides para moverse a través de una columna de moco cervical de mitad del ciclo y ayuda en la detección de los deterioros de la movilidad producidos por anticuerpos.

En el análisis de penetración espermática, los espermatozoides del varón infértil se procesan con objeto de capacitarlos, y a continuación se incuban con oocitos de hámster a los cuales se les ha retirado enzimáticamente la zona pelúcida para permitir la penetración. Los resultados se informan como porcentaje de los óvulos penetrados (normal de 10 a 30%), o como la cantidad de penetraciones espermáticas por óvulo (normal: más de cinco).

El análisis de hemizona valora la capacidad fertilizante del espermatozoide con la utilización de zona pelúcida proveniente de oocito humano no fecundable y no vivo. La zona se divide a la mitad. Una mitad se incubaba con los espermatozoides del varón infértil, en tanto que la otra mitad se incubaba con los espermatozoides de un donador fértil conocido. Se compara la cantidad de penetraciones espermáticas y el resultado se expresa como índice. Sin embargo, un problema con este análisis

sis consiste en la limitada disponibilidad de óvulos humanos. La reciente identificación de la glucoproteína 3 de la zona pelúcida (ZP3) como el determinante primario del enlace espermatozoide-zona, ha llevado a explorar la utilización de ZP3 humana recombinante en lugar de la propia zona para verificar las interacciones espermatozoide-zona.

La ultrasonografía transrectal de alta resolución se puede utilizar para evaluar las vesículas seminales respecto a displasia u obstrucción; los conductos eyaculatorios respecto a cicatrices, quistes o calcificaciones; y la próstata respecto a calcificaciones. Ocasionalmente la venografía es de utilidad para demostrar el reflujo venoso testicular en un varón con sospecha de varicocele y dificultad para el examen físico, o en un varón con sospecha de recidiva después de la corrección quirúrgica. Finalmente, la biopsia testicular tiene utilidad en los varones azoospermicos (y algunas veces oligospermicos) para diferenciar las anomalías testiculares intrínsecas de la obstrucción ductal. En hasta 90% de los casos de varones azoospermicos la biopsia testicular puede recuperar algunos espermatozoides para la IICE. Sin embargo, en los varones con aplasia de célula germinal y detención de la maduración, conseguir los espermatozoides puede requerir más de una biopsia testicular. En los varones con una producción de espermatozoides menos defectuosa (p. ej., SCSU), la biopsia a menudo demuestra focos de espermatogénesis.

## HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es una neoplasia benigna del estroma prostático y de las glándulas epiteliales que produce aumento de tamaño de la glándula prostática. Al crecer lentamente en el transcurso de los decenios, la glándula puede finalmente alcanzar hasta 10 veces más el tamaño de la próstata adulta normal. La hiperplasia prostática benigna constituye un trastorno frecuente relacionado con la edad. La mayoría de los varones permanecen asintomáticos, pero los síntomas y los signos clínicos acontecen en hasta 33% de los varones mayores de 65 años de edad, y cada año más de 400 000 varones en EUA se someten a resección transuretral de próstata.

### Etiología

Se desconoce la causa de la hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, el envejecimiento y los factores hormonales son muy importantes. Los incrementos en el tamaño prostático relacionados con la edad se evidencian en la necropsia y el desarrollo de síntomas se relaciona con la edad. La información proveniente de estudios de necropsias demuestra evidencia histopatológica de hiperplasia prostática benigna en menos de 10% de los varones en la decenio de los 30-39, en 40% de los varones en los 50-59, más de 70% de los varones en los 60-69 y casi 90% de los varones en los 80-89 años de edad. Los síntomas clínicos de la obstrucción en la salida vesical

rara vez se encuentran en varones menores de 40 años de edad, pero se presentan en aproximadamente 33% de los varones mayores de 65 años, y en hasta 75% partes de los varones hacia los 80 años. En el desarrollo del trastorno participan de manera importante las concentraciones del andrógeno prostático, en particular las concentraciones de la dihidrotestosterona (DHT). Estos factores se comentan adelante.

### Patología

La próstata normal está compuesta de elementos estromáticos (músculo liso) y epiteliales (glandulares). Cada uno de estos elementos, solo o en combinación, puede dar origen a nódulos hiperplásicos y finalmente, a los síntomas de la hiperplasia prostática benigna. Histopatológicamente, la glándula aumenta de tamaño con una consistencia ahulada dura. En tanto que los nódulos pequeños se presentan con frecuencia en toda la glándula, la hiperplasia prostática benigna se origina con mayor frecuencia en las zonas periuretral y de transición de la glándula (figura 23-10). Con el avance de la edad se presenta un incremento en el tamaño general de la zona de transición, así como un incremento en la cantidad, y más tarde en el tamaño, de los nódulos. La uretra se comprime y tiene una apariencia hendida.

Desde el punto de vista histopatológico, la hiperplasia prostática benigna consiste en un verdadero proceso hiperplásico ya que los estudios documentan un incremento en la cantidad de células prostáticas. Los nódulos prostáticos se componen de glándulas hiperplásicas y de músculo estromático hiperplásico. La mayor parte de los nódulos periuretrales tienen carácter estromático, pero los nódulos en la zona de transición con mayor frecuencia están constituidos por tejido glandular. Las glándulas se hacen mayores de lo normal, con músculo estromático entre las glándulas en proliferación. Quizá hasta 40% de la próstata hiperplásica corresponde a músculo liso. La proliferación celular da lugar a un empaçado apretado de las glándulas en una parte determinada. Se presenta un incremento en la altura del epitelio de recubrimiento, y éste con frecuencia demuestra proyecciones papilares (figura 23-11). En las células epiteliales individuales también se presenta algo de hipertrofia.

En los varones con hiperplasia prostática benigna la vejiga muestra hipertrofia (pared vesical) y trabeculación del músculo liso del detrusor, vinculada con un incremento en el depósito de colágeno.

### Patogénesis

Si bien la causa real de la hiperplasia prostática benigna se desconoce, se conocen varios factores involucrados en la patogénesis. Tales factores incluyen el crecimiento prostático relacionado con la edad, la cápsula prostática, las hormonas andrógenas y los receptores de éstas, el músculo liso prostático y los receptores adrenérgicos, las interacciones estroma-epitelio y los factores del crecimiento, y las respuestas del detrusor.

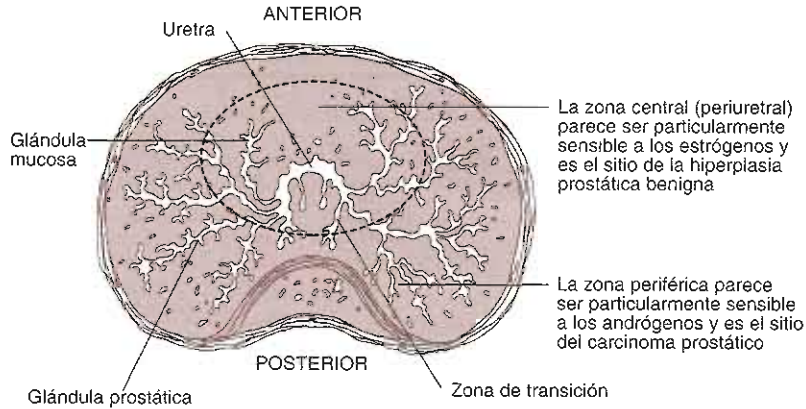


Figura 23-10. Estructura de la próstata. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

### A. Crecimiento prostático relacionado con la edad

El tamaño de la próstata no siempre se correlaciona con el grado de obstrucción. La cantidad de tejidos periuretral y en la zona de transición pueden relacionarse más con el grado de obstrucción que el tamaño general de la próstata. Sin embargo, es probable que la idea de que los síntomas clínicos de la hiperplasia prostática benigna se deben simplemente a un incremento en la resistencia uretral relacionado con la masa, sea demasiado simplista. En vez de esto algunos de los síntomas pueden deberse a la disfunción del detrusor inducida por obstrucción, y a las modificaciones neurales en la vejiga y en la próstata.

### B. Cápsula prostática

Se considera que la presencia de una cápsula alrededor de la próstata participa en el desarrollo de los síntomas obstructivos. Además del hombre, el perro constituye el único animal conocido por desarrollar hiperplasia prostática benigna. Sin embargo, la próstata canina carece de cápsula, y los perros no desarrollan síntomas de obstrucción. Presuntamente, en los varones la cápsula da origen a que la "presión" creada por la expansión del tejido en las zonas periuretral y de transición se transmita a la uretra; lo cual da lugar a un incremento en la resistencia uretral. La incisión quirúrgica de la cápsula prostática o el retiro de la porción obstructora de la próstata, ya sea mediante resección transuretral o mediante prostatectomía abierta, son eficaces para aliviar los síntomas.

### C. Regulación hormonal del crecimiento prostático

El desarrollo de la hiperplasia prostática benigna requiere de los andrógenos testiculares y del envejecimiento. Existen algunas líneas de evidencia respecto a esta interrelación. Primera, los varones castrados antes de la pubertad o con trastornos que deterioran la producción de andrógeno, o la acción de éste, no desarrollan hiperplasia prostática benigna. Segunda, la próstata, a di-

ferencia de otros órganos dependientes de andrógeno, conserva toda la vida su capacidad para responder a los andrógenos. Los andrógenos se necesitan para la proliferación y la diferenciación celulares en la próstata. También inhiben de manera activa el recambio y la muerte celulares. Finalmente, la privación de andrógenos en varios niveles del eje hipotálamo-hipófisis-testículos puede disminuir el tamaño prostático y mejorar los síntomas de obstrucción (cuadro 23-7).

En tanto que las hormonas andrógenas son claramente necesarias para el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna, la testosterona no constituye el principal andrógeno en la próstata. En vez de esto, 80 a 90%



Figura 23-11. Hiperplasia prostática benigna. (Reproducida con autorización de Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton & Lange, Derechos reservados 1998 por The McGraw-Hill Companies, Inc.; obra publicada en español por Editorial El Manual Moderno, México.)

**Cuadro 23-7. Mecanismos y efectos adversos del tratamiento antiandrogénico para la hiperplasia prostática benigna<sup>1</sup>**

Agente	Mecanismo	Efecto colateral <sup>2</sup>
<b>Ablación andrógena</b> Agonista de la GnRH (p. ej., nafarelina, leuprolida, busarelina, goserelina)	Inhibe la secreción hipofisaria de LH, disminuye la T y la DHT. Disminuye el volumen prostático en ~ 35%	Bochornos, pérdida de la libido, disfunción eréctil, ginecomastia
<b>Antiandrogénos verdaderos</b> (p. ej., flutamida, bicalutamida)	Inhibición del receptor para andrógenos	Ginecomastia o hipersensibilidad del pezón, no hay una incidencia significativa de disfunción eréctil
<b>Inhibidores de la 5<math>\alpha</math>-reductasa</b> (p. ej., finasterida, dutasterida)	Disminuye la DHT, no hay alteración en la T o en la LH. Reduce el volumen prostático en ~ 20%	3 a 4% de incidencia de disfunción eréctil y disminución de la libido
<b>Mecanismo de acción mixto</b> Progestinas (p. ej., acetato de megestrol, caproato de hidroxiprogesterona, medrogestona) Acetato de ciproterona	Inhibe la secreción hipofisaria de LH, disminuye la T y la DHT, inhibición del receptor para los andrógenos Inhibición del receptor para los andrógenos, inhibe la secreción hipofisaria de LH, disminuciones variables en la T y la DHT	Pérdida de la libido, disfunción eréctil, intolerancia al calor Pérdida de la libido, disfunción eréctil (variable)

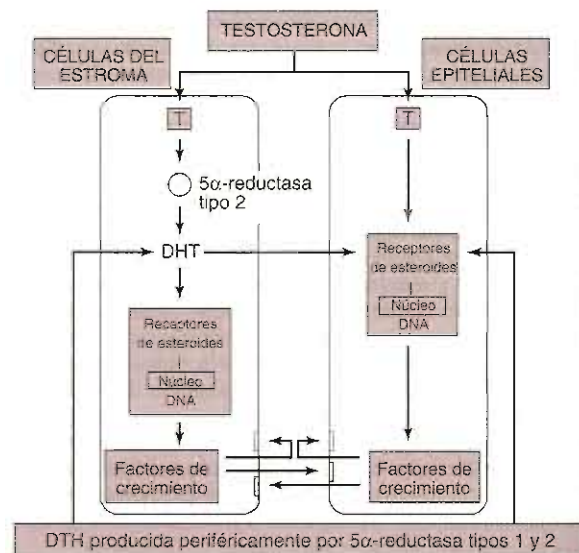
**Clave:** GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; LH = hormona luteinizante; T = testosterona; DHT = dihidrotestosterona.

<sup>1</sup> Modificado y reproducido con autorización de McConnell JD: Benign prostatic hyperplasia: Hormonal treatment. Urol Clin North Am 1995;22:387.

<sup>2</sup> Reacciones distintas a las gastrointestinales, hemáticas y del SNC.

de la testosterona prostática se convierte en el metabolito más activo dihidrotestosterona (DHT) mediante la enzima 5 $\alpha$  reductasa. Recientemente se han descrito dos subtipos de enzima 5 $\alpha$  reductasa (tipo 1 y tipo 2). Ambos tipos de isoenzimas se presentan en la piel y en el hígado, pero en el tracto urogenital fetal y adulto, los cuales incluyen las células epiteliales basales y las células estromáticas, sólo se presenta la isoenzima de tipo 2. Se usan de manera clínica dos medicamentos inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa: finasterida que inhibe sólo la isoenzima de tipo 2, y dutasterida que inhibe las isoenzimas tanto el tipo 1 como el 2 (véase más adelante). Parece que la síntesis de la DHT en la próstata depende en gran medida de la enzima tipo 2 y que, una vez sintetizada, la DHT actúa en una modalidad paracrina sobre las células epiteliales dependientes de andrógeno. Los núcleos de estas células contienen grandes cantidades de receptores de andrógeno (figura 23-12). Las concentraciones de la DHT son las mismas en las glándulas normal e hiperplásica. Sin embargo, las concentraciones prostáticas de la DHT permanecen aumentadas con la edad, a pesar de la disminución en las concentraciones periféricas de la testosterona. Estas disminuciones en las concentraciones plasmáticas del andrógeno se amplifican adicionalmente por un incremento relacionado con la edad en la concentración de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo cual resulta en una disminución relativamente mayor en las concentraciones de la testosterona libre que en las de la testosterona total.

La supresión de los andrógenos da origen a la disminución en el tamaño prostático y al alivio de los síntomas



**Figura 23-12.** Mecanismos de acción androgénica sobre el estroma prostático y las células epiteliales. Después de que la testosterona (T) difunde al interior celular, puede interactuar directamente con los receptores de andrógeno (esteroide) enlazados a la región promotora de los genes relacionados con el andrógeno. En la célula del estroma, una gran parte de la T se convierte en dihidrotestosterona (DHT), la cual actúa de manera autocrina en la célula del estroma, y de manera paracrina después de la difusión a las células epiteliales cercanas. La DHT producida en forma periférica en la piel y en el hígado también puede difundir al interior de la próstata y actuar de modo endocrino.



de la obstrucción en la salida vesical. Se deben diferenciar los antiandrógenos verdaderos, que impiden la acción de la testosterona y de la DHT en la próstata, de los agentes que deterioran la producción de andrógeno (cuadro 23-7). Los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) trabajan mediante una regulación a la baja en los receptores hipofisarios de la GnRH, para producir un incremento transitorio, y la subsecuente disminución a largo plazo, en las concentraciones de la LH. Se han utilizado clínicamente con éxito diversos criterios de tratamiento antiandrogénico, entre los cuales se incluyen los agonistas de la GnRH (nafarelina, leuproli-da, busarelina), los inhibidores del receptor de andrógeno (acetato de ciproterona, flutamida), progesteronas, e inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa (finasterida, dutasterida) (figura 23-13). La mayor parte de estos agentes se acompañan de efectos adversos intolerables como disfunción eréctil, bochornos y pérdida de la libido. Sin embargo, los inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa finasterida y dutasterida disminuyen las concentraciones plasmáticas, y prostáticas de la DHT en aproximadamente 65 a 95%. El tratamiento con estos agentes ha demostrado inducir disminuciones importantes en el tamaño de la próstata como un todo, y en el tamaño de la zona periuretral. Los inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa deben administrarse durante al menos 6 a 12 meses para tener efecto benéfico y en adelante deben continuarse indefinidamente. Los agonistas de la GnRH y los inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa han demostrado eficacia para mejorar los síntomas y las velocidades del flujo urinario en los pacientes con hiperplasia prostática benigna, en particular en los varones con próstatas mayores (> 40 g). Los inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa son menos eficaces que los agonistas de la GnRH para disminuir el tamaño de la próstata, pero producen menos efectos adversos.

Las concentraciones del receptor de andrógeno se conservan grandes durante el envejecimiento, y así conservan el mecanismo para el crecimiento celular dependiente del andrógeno. En el tejido prostático de los varones con hiperplasia prostática benigna se han encontrado mayores concentraciones del receptor nuclear de andrógeno, que en los testigos normales. En la actualidad la regulación de la expresión del receptor de an-

drógeno en la hiperplasia prostática benigna se estudia en el ámbito de la transcripción.

Finalmente, no sólo los andrógenos contribuyen al desarrollo de la hiperplasia prostática benigna. Al parecer los estrógenos están involucrados en la inducción del receptor de andrógeno. En los varones, las concentraciones séricas de estrógeno se incrementan con la edad; de manera absoluta o relativa respecto a la concentración de la testosterona. Por tanto, los incrementos en los estrógenos relacionados con la edad pueden incrementar la expresión del receptor de andrógeno en la próstata, y dar lugar a incrementos en el crecimiento celular (o disminuciones en la muerte celular). En los varones con hiperplasia prostática benigna se incrementan las concentraciones intraprostáticas de estrógeno. Los pacientes con hiperplasia prostática benigna que presentan los mayores volúmenes prostáticos, tienden a tener las mayores concentraciones plasmáticas de estradiol. Los estudios de muestras tisulares prostáticas han documentado acumulaciones de la DHT, el estradiol y la estrona, las cuales se correlacionan con la edad del paciente. Los resultados demuestran un incremento drástico del índice estrógeno:andrógeno con el incremento de la edad, en particular en el estroma del tejido prostático.

Investigaciones recientes sugieren una participación, en particular para el estradiol, al demostrar poderosos efectos no transcripcionales específicos de célula del estradiol en la próstata. Se ha encontrado que el estradiol, al actuar en concierto con la SHBG, produce un incremento de ocho veces en el cAMP intracelular del tejido hiperplásico prostático. Este incremento en el cAMP no acontece con estrógenos como el dietilestilbestrol, el cual no se enlaza a la SHBG, y no se bloquea con antiestrógenos como el tamoxifeno. Ambos hallazgos sugieren que el receptor de estrógeno clásico no está involucrado. Por otra parte, la DHT, que impide el enlace del estradiol a la SHBG, no puede tener el efecto del estradiol sobre el cAMP. Finalmente, el sistema del segundo mensajero dependiente a SHBG-estradiol se ha localizado principalmente en las células estromáticas de la próstata, y no en las células epiteliales.

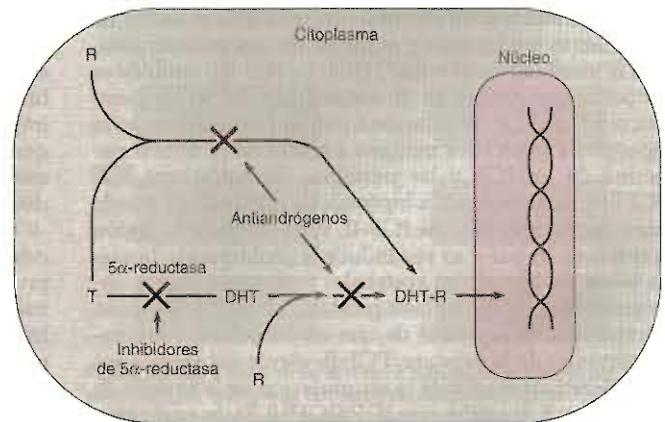


Figura 23-13. Sitio de acción de los antiandrógenos e inhibidores de la 5 $\alpha$  reductasa. (X, sitio del bloqueo.) (Adaptada y reproducida con autorización de Elsevier Science, Oesterling JE: Endocrine therapies for symptomatic benign prostatic hyperplasia. Urology 1994;3(2 Suppl):7.)

Por tanto, es posible que los estrógenos estén relacionados causalmente con el inicio de la hiperplasia prostática benigna y pueden tener una participación importante en su conservación. Los inhibidores de la aromataasa como el atamestano pueden resultar en disminuciones notables en las concentraciones sérica e intraprostática de los estrógenos, en los que se incluyen el estradiol y la estrona. Sin embargo, las experiencias clínicas con inhibidores de la aromataasa en la hiperplasia prostática benigna han resultado decepcionantes hasta la fecha.

#### D. Factores del crecimiento

La evidencia reciente sugiere que el crecimiento prostático está bajo el control directo de factores específicos del crecimiento, y los andrógenos sólo modulan éste de manera indirecta. De acuerdo con esta evidencia, los factores del crecimiento de la familia del factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF) y de la "superfamilia" del factor del crecimiento transformador (TGF) actúan juntos para regular el crecimiento. Estos factores del crecimiento consisten en polipéptidos moduladores de la proliferación celular. La familia del FGF estimula la división y crecimiento celulares: el factor básico del crecimiento de los fibroblastos (bFGF) estimula el crecimiento del estroma y los vasos sanguíneos (angiogénesis), y el factor 7 del crecimiento de los fibroblastos (FGF7, también conocido como factor del crecimiento del queratinocito [KGF]) estimula el crecimiento de las células epiteliales. Por otra parte, miembros de la familia del factor  $\beta$  del crecimiento transformador (TGF- $\beta$ ) inhiben la división celular. El TGF- $\beta_1$  inhibe principalmente el crecimiento del estroma, y el TGF- $\beta_2$  el crecimiento de las células epiteliales. En la próstata normal, la tasa de muerte celular equivale a la tasa de producción celular. Se tiene la hipótesis de que en el estroma hay un equilibrio entre los efectos estimulantes de bFGF y los efectos inhibidores del TGF- $\beta_1$ ; y en las glándulas epiteliales entre la estimulación a cargo del FGF7 y la inhibición por el TGF- $\beta_2$ . Cuando en la hiperplasia prostática benigna predomina el crecimiento excesivo del estroma hay una sobreproducción relativa del bFGF respecto a su regulador, el TGF- $\beta_1$ ; con el crecimiento excesivo de las glándulas epiteliales la sobreproducción corresponde al FGF7 respecto al TGF- $\beta_2$ .

Otros factores de crecimiento, incluidos el factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento similar a la insulina ("insulin-like") (IGF-I e IGF-II), también es conocido que estimulan el crecimiento del tejido prostático. El eje IGF se relaciona con la patogénesis de la hiperplasia prostática benigna a través de la acción paracrina de los IGF y las proteínas de unión con IGF (IGFBP). Se estableció la hipótesis de que la DHT puede aumentar la actividad de IGF-II, sobre todo en la región periuretral, lo que a su vez induce la proliferación benigna tanto de las células epiteliales como estromales, característica de la hiperplasia prostática benigna. También se estableció la hipótesis de que en las células estromales normales de la próstata, TGF- $\beta_1$  ejerce sus efectos antiproliferativos mediante la estimulación de la síntesis de la proteína 3 de unión con IGF (IGFBP-3), la cual actúa

como factor inhibidor para el crecimiento celular; este efecto puede ser indirecto, mediante la inhibición de los IGF, o directo por interacción con las células. En células cultivadas a partir del tejido prostático hiperplásico, se observa que las células estromales prostáticas tienen una baja respuesta de la IGFBP-3 al TGF- $\beta_1$  y presentan menor inhibición del crecimiento inducida por TGF- $\beta_1$  que las células prostáticas normales. Es indudable que los factores del crecimiento también participan en el desarrollo de la hipertrofia vesical, en respuesta a la obstrucción al flujo de salida (véase después). Se sabe que el TGF- $\beta$  estimula la síntesis y el depósito de colágeno en la vejiga.

Poner como blanco los factores del crecimiento peptídicos ofrece un medio potencial de regular el aumento de tamaño prostático y de aliviar los síntomas concomitantes con la hiperplasia prostática benigna. Las experiencias clínicas preliminares con los antagonistas de los factores del crecimiento han dado lugar a mejorías significativas en los síntomas urinarios, las velocidades máximas de flujo y los volúmenes residuales.

#### E. Receptores adrenérgicos y de músculo liso prostáticos

El músculo liso prostático representa un porcentaje importante de la glándula. No hay duda que la elasticidad uretral y el grado de obstrucción en la salida dependen en parte del contenido relativo de músculo liso dentro de la próstata en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Indudablemente, tanto el tono del músculo liso en reposo como el dinámico participan de manera importante en la fisiopatología de la hiperplasia prostática benigna. Las células del músculo liso en la próstata, en el cuello vesical y en la cápsula prostática, están abundantemente pobladas con receptores  $\alpha$  adrenérgicos. Las contracciones de la próstata y del cuello vesical se median por receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos. La estimulación de estos receptores resulta en un incremento dinámico en la resistencia uretral prostática. El bloqueo del receptor  $\alpha_1$  adrenérgico claramente disminuye esta respuesta, y se ha demostrado que mejora los síntomas, las velocidades del flujo urinario y los volúmenes de orina residual en los pacientes con hiperplasia prostática benigna en el transcurso de 2 a 4 semanas después de iniciar la terapéutica. Se han estudiado extensamente los  $\alpha_1$  bloqueadores prazosina, terazosina, doxazosina y alfuzosina, y se han encontrado eficaces (cuadro 23-8). Toda vez que las células del músculo liso vesical carecen de una cantidad importante de  $\alpha_1$  receptores, el tratamiento para bloqueo  $\alpha$  puede disminuir selectivamente la resistencia uretral sin afectar la contractilidad del músculo liso del detrusor.

Los estudios recientes han sugerido que los  $\alpha_1$  receptores involucrados en la contracción del músculo liso prostático parecen consistir en  $\alpha_{1a}$  receptores (anteriormente denominados  $\alpha_{1c}$  receptores). Estudios clínicos han establecido la eficacia de los antagonistas selectivos subtipo  $\alpha_{1a}$  como la tamsulosina.

La expresión génica de la proteína contráctil en las células del músculo liso estromal se altera mucho des-

**Cuadro 23-8. Bloqueo del receptor  $\alpha$  para la hiperplasia prostática benigna**

Agente	Sitio y mecanismo de acción	Efectos adversos
Fenolibenzamina	Bloqueos $\alpha_1$ , $\alpha_2$ presináptico y posináptico	Hipotensión
Terazosina Doxazosina Tamsulosina	Bloqueo $\alpha_1$ posináptico	Hipotensión (en especial hipotensión postural que da lugar a síncope)
Tamsulosina	Bloqueo $\alpha_{1a}$ posináptico	

pues del bloqueo alfa. Esto sugiere que los bloqueadores alfa pueden funcionar, no sólo por la simple relajación del tono muscular, sino también porque influyen en la expresión fenotípica de las proteínas contráctiles en las células del músculo liso prostático.

Los  $\alpha$  bloqueadores también pueden trabajar al cambiar el equilibrio entre el crecimiento y la muerte celulares en la próstata. Algunos investigadores tienen la hipótesis de que la hiperplasia prostática benigna acontece como resultado de la disminución en la apoptosis (muerte celular programada), lo cual permite la acumulación de más células en la próstata y, de esta manera, se da lugar al crecimiento prostático. Se ha observado que  $\alpha$  bloqueadores como la doxazosina, la terazosina, inducen la apoptosis en el estroma prostático.

#### F. Posibles mecanismos de la obstrucción de la salida vesical

Existen varias vías en las cuales la hiperplasia prostática benigna puede dar origen a la obstrucción del cuello vesical. El lóbulo medio prominente puede actuar simplemente como válvula de esfera, la restricción puede acontecer a partir de la cápsula no distensible, la obstrucción estática puede resultar del aumento de tamaño en la próstata que circunda a la uretra prostática, y la obstrucción dinámica puede ocurrir relacionada con la contracción del músculo liso prostático. De hecho, existen experiencias clínicas que apoyan la participación de cada uno de estos factores propuestos. Por ejemplo, la resección transuretral de la próstata (RTUP) con frecuencia alivia los síntomas de obstrucción, igual que lo hace la incisión quirúrgica sencilla de la cápsula prostática. Las medicaciones que encogen la próstata o relajan el músculo liso también pueden aliviar la obstrucción en la salida vesical e incrementar la velocidad del flujo urinario.

Recientemente se han investigado varias terapéuticas termales menos invasivas que los procedimientos quirúrgicos como la RTUP para la hiperplasia prostática benigna; éstas incluyen las microondas transuretrales, el ultrasonido de gran intensidad concentrado, el trata-

miento térmico intersticial transmitido por láser, y la ablación prostática transuretral con aguja (APTA). Estos procedimientos utilizan variantes diferentes de energía como las microondas, el ultrasonido, el láser y la radiofrecuencia para producir la lesión térmica. No queda claro si estos procedimientos trabajan mediante el encogimiento o la disminución de masa en la próstata crecida obstructora, o mediante la modificación fisiológica de la micción. Por ejemplo, en los estudios histopatológicos de la APTA la necrosis por coagulación cambia gradualmente a cicatriz fibrosa retráctil. Esto podría dar lugar a la disminución en el volumen de la parte tratada, incluso sin una disminución significativa en el volumen prostático. Por otra parte, la lesión térmica severa a las fibras nerviosas intraprostáticas puede disminuir el componente dinámico de la obstrucción de la salida vesical mediante las deservaciones de los  $\alpha$  receptores o de los nervios sensitivos.

#### G. Respuesta vesical a la obstrucción

Muchos de los síntomas clínicos en la hiperplasia prostática benigna se relacionan con los cambios en la función vesical inducidos por la obstrucción, más que con la obstrucción del flujo de salida por sí misma. Así, 33% de los varones continúan con problemas importantes en la micción, incluso después del alivio quirúrgico de la obstrucción. Los cambios en la función vesical inducidos por la obstrucción son de dos tipos básicos. Primero, se presentan cambios que dan lugar a la **sobrerreactividad (inestabilidad)** del detrusor. Tales cambios se manifiestan clínicamente en la frecuencia y en la urgencia. Segundo, se presentan cambios que dan origen a la **menor contractilidad** del detrusor. En la clínica se manifiestan con los síntomas de menor fuerza del chorro urinario, titubeo, intermitencia, incremento en la orina residual y, en una minoría de casos, falla del detrusor.

La respuesta vesical a la obstrucción en gran medida resulta de adaptación (figura 23-14). La respuesta inicial corresponde al desarrollo de hipertrofia del

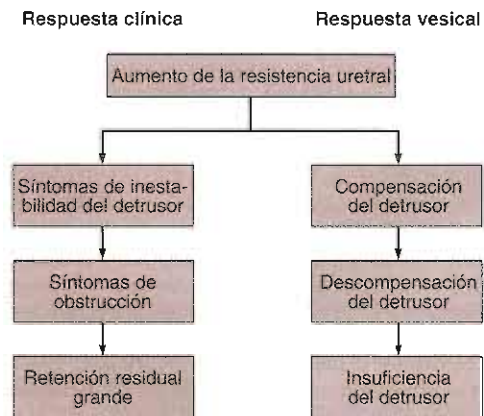


Figura 23-14. Esquema de la historia natural de la hiperplasia prostática benigna. (Adaptada con autorización de McConnell JD: The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *J Androl* 1991;11:356.)

músculo liso del detrusor. Se tiene la hipótesis de que este incremento en la masa muscular, si bien una respuesta de adaptación al incremento en la presión intravesical que conserva el flujo de salida urinario, se acompaña con cambios intracelulares y extracelulares importantes en las células del músculo liso, los cuales predisponen a la inestabilidad del detrusor. En modelos animales de experimentación, la obstrucción sin alivio resulta en incrementos significativos en la matriz extracelular (colágeno) del detrusor.

Además de los cambios inducidos por la obstrucción en las células del músculo liso y en la matriz extracelular vesicales, se dispone de evidencia de que la obstrucción crónica en los pacientes con hiperplasia prostática benigna sin tratamiento también puede modificar las respuestas neurales y predisponer, ocasionalmente, a la falla del detrusor.

Los tratamientos tradicionales para los síntomas concomitantes con la obstrucción vesical se han dirigido hacia el alivio de la resistencia al flujo de salida vesical. Se han sugerido nuevos tratamientos de la inestabilidad obstructiva del detrusor con la utilización de fármacos activos sobre el sistema autónomo (como los antagonistas  $\alpha_1$ ) y fármacos estabilizadores de las membranas en la célula muscular (como los anticolinérgicos).

Todavía no se comprenden bien los efectos de la obstrucción crónica. Los estudios futuros deben examinar la importancia de los cambios en la densidad, la afinidad y la distribución del receptor, y la liberación y la degradación de agonista que acontecen durante la obstrucción crónica, así como los cambios ultraestructurales y fisiológicos que tienen lugar con el alivio de la obstrucción.

## Manifestaciones clínicas

### A. Síntomas y signos

La obstrucción del flujo urinario de salida y la disfunción vesical tienen la responsabilidad de los síntomas y los signos importantes en la hiperplasia prostática benigna. El aumento de tamaño prostático puede producir retención urinaria aguda o crónica. En el caso de la retención urinaria aguda se presenta la dilatación dolorosa de la vejiga con incapacidad para orinar. La retención urinaria aguda a menudo se precipita por la tumefacción de la próstata debida al infarto de un nódulo o con ciertos medicamentos. Con la retención urinaria crónica se presentan síntomas de obstrucción y de irritación.

Existen dos tipos de síntomas: los de irritación se relacionan con el llenado vesical, y los de obstrucción con el vaciado de la vejiga. Los síntomas de irritación ocurren como consecuencia de la hipertrofia y la disfunción vesicales, e incluyen la poliuria, la nicturia y la urgencia. El paciente por lo general se queja de dificultad para iniciar la micción y disminución del flujo, lo cual produce menores calibre y fuerza del chorro urinario. Los síntomas de obstrucción son el resultado de las distorsiones y de los estrechamientos en el cuello vesical y en la uretra prostática, lo cual da lugar al vaciado incompleto de la vejiga. Los síntomas de obstrucción incluyen la dificultad para iniciar la micción, la disminución en la fuerza y

en el calibre del chorro urinario, la intermitencia de éste, el titubeo urinario y el goteo.

Con la finalidad de evaluar objetivamente la intensidad y la complejidad de los síntomas en la hiperplasia prostática benigna, la *American Urologic Association* ha desarrollado un índice sintomático. El cuestionario autoadministrado evalúa síntomas del paciente, como el vaciado vesical, la frecuencia, la intermitencia, la urgencia y la nicturia, así como la calidad de vida. El índice sintomático se ha validado y se encontró una buena confiabilidad prueba a prueba, así como buena discriminación entre los pacientes afectados y los testigos. En experiencias clínicas se han encontrado buenas correlaciones entre los síntomas urinarios y la calificación total, y el instrumento ha demostrado utilidad para describir los cambios en los síntomas que acontecen con el transcurso del tiempo y después del tratamiento.

Las complicaciones de la dilatación crónica de la vejiga incluyen la hipertrofia de la musculatura en la pared vesical y el desarrollo de divertículos; las infecciones de la orina estancada en la vejiga; la hematuria, en particular con el infarto de un nódulo prostático; y la insuficiencia renal crónica y la azoemia como consecuencias del hidrouréter y la hidronefrosis bilaterales.

El examen rectal digital puede poner de manifiesto aumento de tamaño focal o difuso de la próstata. Sin embargo, el tamaño de la próstata en cuanto estimado mediante el tacto rectal digital no se correlaciona bien con los síntomas y los signos de la hiperplasia prostática benigna o con la necesidad de tratamiento. El examen del abdomen inferior puede poner de manifiesto una vejiga distendida, consistente con la retención urinaria, lo cual puede acontecer de manera silenciosa en ausencia de síntomas intensos.

### B. Pruebas y evaluación de laboratorio

Las pruebas de laboratorio practicadas para evaluar a los pacientes con hiperplasia prostática benigna incluyen el BUN y la creatinina sérica para excluir la insuficiencia renal aguda; el examen general de orina y el cultivo urinario para excluir la infección de las vías urinarias. Por lo general a los pacientes con resultados normales en estas sencillas pruebas de laboratorio no se les practican pielografía intravenosa (PIV) o ultrasonografía (US). En cambio, estos estudios generalmente se reservan para los pacientes con hematuria o sospecha de hidronefrosis. En los varones con hiperplasia prostática benigna la PIV y el US típicamente demuestran aumentos en la base vesical debidos al aumento de tamaño prostático; trabeculación, engrosamiento y divertículos de la pared vesical; elevación de los uréteres; y mal vaciado de la vejiga. Con menos frecuencia, la PIV y el US demuestran hidronefrosis. La técnica más útil para valorar la importancia de la hiperplasia prostática benigna consiste en la evaluación urodinámica con uroflujometría y cistometría. En estas pruebas el paciente orina y se realizan varias mediciones. En la uroflujometría se registra la velocidad máxima del flujo urinario. Se considera que el paciente presenta una obstrucción importante del flujo de salida si la velocidad máxima es menor de 10 mL/seg. Sin embargo, el paciente debe orinar al menos 150 mL para que la medición se considere confiable. Los ca-

tudios de presión-flujo consisten en registros simultáneos de la presión en la vejiga y de las velocidades del flujo urinario, los cuales proporcionan información respecto a la resistencia uretral. Estos estudios del flujo de presión pueden ayudar a encontrar cuales pacientes tiene menor probabilidad de beneficio de la cirugía prostática, al ofrecer información sobre la función del detrusor. La cistouretroscopia está por lo general reservada por lo general reservada para los pacientes con hematuria inexplicable a pesar de la PIV y del US, o preoperatoria para los pacientes que requieren resección transuretral de la próstata. Los resultados validados de los síntomas, la estimación del volumen de la próstata y la determinación del antígeno prostático específico pueden ayudar a predecir la evolución de la hiperplasia prostática benigna. Las nuevas técnicas con ultrasonido también son promisorias.



### AUTOEVALUACIÓN

13. ¿Cuál andrógeno constituye el principal controlador del tamaño prostático?
14. ¿En qué consisten algunas de las diferentes maneras mediante las cuales pueden suprimirse los andrógenos con objeto de disminuir el tamaño prostático y obtener, al menos temporalmente, el alivio de los síntomas de obstrucción?
15. ¿Cuáles son los efectos del tratamiento antiestrógeno en los varones con hiperplasia prostática benigna?
16. ¿En qué consiste la participación de los receptores  $\alpha_1$  adrenérgicos en la hiperplasia prostática benigna?
17. ¿En qué consisten algunos de los cambios vesicales que acontecen en los pacientes con hiperplasia prostática benigna?
18. ¿Cuáles son algunos de los síntomas y de los signos de la hiperplasia prostática benigna?
19. ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la hiperplasia prostática benigna?



### CASOS CLÍNICOS

(Véase Capítulo 25 para las respuestas)

*Eva M. Aagaard, MD*

#### CASO 85

Un matrimonio se presenta con un médico de atención primaria a causa de infertilidad. Han intentado iniciar un embarazo durante cerca de un año. Durante ese periodo han tenido coitos aproximadamente 3 o 4 veces cada semana sin métodos anticonceptivos. Éste es el segundo matrimonio de la mujer. Tiene un hijo normal

de tres años de edad de su esposo anterior. El hombre nunca ha tenido hijos, hasta donde sabe. Niega alguna disfunción sexual. Al principio de su tercer decenio de edad padeció gonorrea e infección por clamidia, con un episodio de prostatitis para el cual recibió tratamiento. Por lo demás, sus antecedentes médicos no tienen importancia. No toma medicamentos. Niega el consumo de tabaco y drogas y sólo bebe alcohol en raras ocasiones. En la exploración, ambos testículos miden 4.5 x 3 x 2.5 cm. Ambos epidídimos se perciben irregulares a la palpación. No hay varicoceles ni hernias. El conducto deferente está presente y sin alteraciones. La próstata es de tamaño normal, sin consistencia esponjada ni sensibilidad. El pene está libre de fibrosis y angulación. La situación del meato uretral es normal.

#### Preguntas

- A. ¿Cuáles son las categorías de la infertilidad masculina? Mencionar las causas principales de cada categoría.
- B. ¿Cuál sospecha que es la causa probable de la infertilidad en este paciente? ¿Por qué?
- C. Dado el diagnóstico probable, ¿qué esperaría encontrar en el análisis seminal? ¿Por qué? ¿Qué valores esperaría encontrar de testosterona, LH y FSH? ¿Por qué?
- D. ¿Qué otras pruebas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico?

#### CASO 86

Un varón de 68 años de edad acude al médico por polaquiuria. Declara que ha notado urgencia y polaquiuria crecientes durante el último año, pero que sus síntomas se han agravado en forma progresiva. Refiere que ahora parece tener que orinar "todo el tiempo" y a menudo siente que no vació por completo la vejiga. Debe levantarse a orinar 3 o 4 veces por la noche. Además, en el último mes a veces presentó goteo posterior a la micción. Niega haber tenido fiebre, pérdida de peso ni dolor óseo. Su único antecedente patológico importante es hipertensión. Sus medicamentos incluyen atenolol y ácido acetilsalicílico. No tiene antecedentes familiares de tumores malignos.

En la exploración se ve saludable. El único signo vital alterado es la presión arterial, 154/92 mm Hg. La próstata presenta crecimiento difuso sin nódulos ni sensibilidad focales. Se sospecha hiperplasia prostática benigna.

#### Preguntas

- A. ¿Cómo establecería el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna?
- B. ¿Qué factores se conocen por su participación en la patogénesis de este trastorno?
- C. ¿Cómo clasificaría los síntomas de este paciente? ¿Cuál es el mecanismo por el cual la hiperplasia prostática benigna causa estos síntomas?

## REFERENCIAS

### Generales

- Chandrasoma P, Taylor CE: *Concise Pathology*, 3rd ed. Appleton & Lange, 1998.
- Ganong WF: *Review of Medical Physiology*, 22nd ed. McGraw-Hill, 2005.
- Greenspan FS, Gardner DG: *Basic and Clinical Endocrinology*, 7th ed. McGraw-Hill, 2004.
- Lee DK, Chang C: Endocrine mechanisms of disease: Expression and degradation of androgen receptor: Mechanism and clinical implication. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4043.
- Turek PD: Male infertility. In: *Smith's General Urology*, 16th ed. Tanagho EA, McAninch JW (editors). McGraw-Hill, 2003.

### Infertilidad masculina

- Antonelli A *et al.*: Chromosomal alterations and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23:677.
- Beranova M *et al.*: Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1580.
- Brugh WM III, Lipshultz LI: Male factor infertility: Evaluation and management. *Med Clin North Am* 2004;88:367.
- Ford WC: Biological mechanisms of male infertility. *Lancet* 2001;357:1223.
- Iammarrone E *et al.*: Male infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:211.
- Jarow JP: Endocrine causes of male infertility. *Urol Clin North Am* 2003;30:83.
- Kolettis PN: Evaluation of the subfertile man. *Am Fam Physicain* 2003;67:2165.

- Krausz C *et al.*: The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003;26:70.
- Nudell DM *et al.*: Common medications and drugs: How they affect male fertility. *Urol Clin North Am* 2002;29:965.
- Quinzi C, Castellani C: The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23:684.

### Hiperplasia prostática benigna

- Cohen P *et al.*: Transforming growth factor-beta induces growth inhibition and IGF-binding protein-3 production in prostatic stromal cells: abnormalities in cells cultured from benign prostatic hyperplasia tissues. *J Endocrinol* 2000;164:215.
- Djavan B *et al.*: The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today (Barc)* 2002;38:867.
- Eaton CL: Aetiology and pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol* 2003;13:7.
- Foster CS: Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;9(suppl):4.
- Lam JS *et al.*: Changing aspects in the evaluation and treatment of patients with benign prostatic hyperplasia. *Med Clin North Am* 2004;88:281.
- Lepor H: The pathophysiology of lower urinary tract symptoms in the ageing male population. *Br J Urol* 1998; 81(suppl 1):29.
- Lin VK *et al.*: Alpha-blockade downregulates myosin heavy chain gene expression in human benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2001;57:170.
- Roehrborn CG, Schwinn DA: Alpha<sub>1</sub>-adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2004;171:1029.
- Thorpe A, Neal D: Benign prostatic hyperplasia. *Lancet* 2003;361:1359.

# Enfermedades reumáticas inflamatorias

Allan C. Gelber, MD, MPH; PhD y Antony Rosen, MD, ChB, BSc

Aunque las enfermedades reumáticas inflamatorias tienen presentaciones muy variables en su expresión fenotípica, muchas de ellas tienen en común la presencia de inflamación y la lesión consecuente del tejido conjuntivo. Las características clínicas y patológicas específicas de cada entidad en esta categoría reflejan los estímulos que inician y propagan la respuesta inflamatoria, los tejidos blanco particulares, y los mecanismos efectores inflamatorios predominantes, entre estas enfermedades. Si bien la diversidad de las enfermedades reumáticas es amplia, algunos principios generales proporcionan un marco para los comentarios de la fisiopatología de todas estas enfermedades.

## GENERALIDADES SOBRE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS

Las enfermedades tienen cinética discreta: inicio, propagación y exacerbación.

### Enfermedades agudas

El factor desencadenante de las enfermedades agudas (p. ej., gota, vasculitis de complejo inmunitario) a menudo es exógeno y claramente reconocible (p. ej., depósito de cristales o infección estreptocócica de la piel). La enfermedad se autolimita debido al éxito de la respuesta inflamatoria para retirar el estímulo inicial (p. ej., cristales en la gota; antígeno bacteriano en la vasculitis por complejo inmunitario figura 24-1). Las exacerbaciones pueden ocurrir con la reexposición al estímulo iniciador.

### Enfermedades crónicas

El factor desencadenante en las enfermedades crónicas (p. ej., lupus eritematoso sistémico [LES], artritis reumatoide) a menudo es remoto y ya no puede reconocerse una vez que el fenotipo patológico único llega a estable-

cerse plenamente y el diagnóstico se esclarece. De manera típica, la propagación de la enfermedad acontece como resultado de una respuesta autoinmunitaria, inductora de un ciclo autoamplificante de la lesión. Los trastornos que conducen al inicio de las enfermedades autoinmunitarias crónicas son raros, pero una vez que se establecen, son frecuentes las reactivaciones. Es probable que esto sea un reflejo de la gran capacidad del sistema inmunológico para "recordar" los antígenos detectados antes y responder a ellos con mayor energía cuando se exponen de nuevo a ellos en menores concentraciones (figura 24-1).

En varias enfermedades se afectan tejidos diferentes (p. ej., articulaciones sinoviales específicas en la gota y artritis reumatoide; piel, articulaciones, riñón, superficies serosas, sistema nervioso, elementos sanguíneos en el LES).

Un determinante fundamental en las características patológicas consiste en el reclutamiento y activación de subconjuntos específicos de células inflamatorias e inmunitarias. A este respecto debe enfatizarse la participación de la activación del endotelio en los vasos sanguíneos regionales por citocinas inflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1). Algunas citocinas inducen la expresión en las células endoteliales de ligandos para los receptores promotores de adhesión en las células inflamatorias (integrinas y selectinas), y permiten la adhesión de los neutrófilos y los monocitos a la pared vascular en la parte inflamada, así como la migración de éstos a los tejidos subyacentes. Las características histopatológicas de los trastornos inflamatorios crónicos reflejan la combinación de la lesión inflamatoria y las consecuencias de la curación.

La formación y depósito del complejo inmunitario constituyen mecanismos fisiopatológicos importantes en las enfermedades reumáticas autoinmunitarias. Cualquier antígeno que dé origen a una respuesta inmunitaria humoral puede dar lugar a complejos inmunitarios circulantes si el antígeno continúa presente en cantidades significativas una vez que se ha generado el anticuerpo. Los complejos inmunitarios se depuran de manera

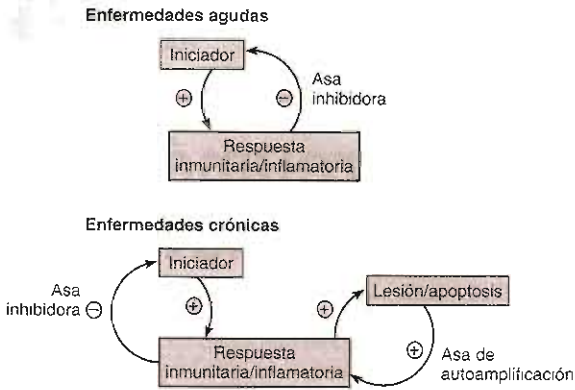


Figura 24-1. Cinética de las enfermedades reumáticas inflamatorias aguda y crónica.

eficiente mediante el sistema reticuloendotelial, y rara vez son patógenos. La patogenicidad varía en función de las cantidades relativas del antígeno y del anticuerpo, así como de las características intrínsecas del complejo que determinan su composición, tamaño y solubilidad generales. De particular importancia, desde el punto de vista de patogenicidad son los complejos inmunitarios solubles formados con un ligero exceso de antígeno, los que no se depuran eficazmente mediante el sistema reticuloendotelial, y los que tienen un tamaño que les permite lograr el acceso a, y depositarse en, sitios subendoteliales y extravasculares (figura 24-2). Por tanto, si los antígenos extraños (p. ej., fármacos o microorganismos infecciosos) inducen una respuesta de anticuerpo y se forman cantidades significativas de complejos inmunitarios del tamaño apropiado, estos complejos pueden depositarse (en la piel, articulaciones, riñones, paredes de los vasos sanguíneos) y en tal sitio activan varias vías efectoras (p. ej., receptor de Fc, cascada clásica del complemento) y

pueden dar lugar a erupciones cutáneas, artritis, glomerulonefritis y púrpura perceptible. Las situaciones clínicas en las cuales se puede presentar esto incluyen las reacciones farmacológicas, la enfermedad del suero y las infecciones (endocarditis infecciosa, las infecciones estreptocócicas faríngeas y cutáneas, y otras). Las enfermedades autoinmunitarias se caracterizan por la conducción antigénica, pero en este caso la respuesta humoral se dirige contra los antígenos propios (p. ej., nucleosomas en el LES). Bajo condiciones que originan la liberación de cantidades importantes de autoantígeno proveniente del tejido del huésped (lesión o muerte celulares), puede resultar en la formación de complejo inmunitario, el enlace al receptor Fc, y la activación del complemento. Las consecuencias de la formación y el depósito del complejo inmunitario son similares sean producidas por antígenos extraños o por antígenos propios.

Diversos estudios recientes han enfatizado la participación de las vías del complemento y de los receptores y Fc (FcγR) para inmunoglobulinas en la activación de la función efectora de la célula mielomonocítica que resulta en la lesión tisular. Por ejemplo, los receptores Fc tienen una participación importante en la generación del cuadro histopatológico característico de las enfermedades mediadas por complejo inmunitario (véase después); esto impide que la enfermedad renal y la vasculitis mediadas por complejo inmunitario que acontecen en algunos modelos murinos de LES, estén completamente ausentes en el ratón con ausencia del receptor Fcγ.

## PATOGÉNESIS DE LA INFLAMACIÓN

La naturaleza de las lesiones tisular y articular se determina en parte por las funciones efectoras inflamatoria e inmunitaria predominantes.

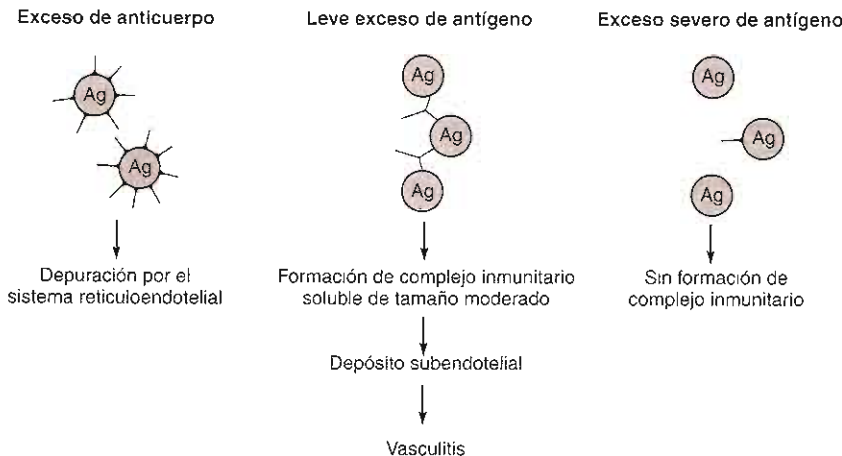


Figura 24-2. Formación del complejo inmunitario. Impacto de las concentraciones de los antígenos y de los anticuerpos.



## CITOCINAS

Según el patrón de citocinas predominantes durante el inicio de la respuesta inflamatoria, se activa una clase diferente de función efectora inmunitaria. Por ejemplo, algunas citocinas (p. ej., IL-12) producidas por monocitos-macrófagos infectados desvían la respuesta linfocitaria hacia los linfocitos  $T_H1$  (los cuales generan las citocinas  $T_H1$ , IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) asociados con la activación de las funciones asesinas del macrófago. Por el contrario, la presencia de la IL-4 durante la respuesta inicial, induce la diferenciación hacia los linfocitos  $T_H1$  generadores de citocinas  $T_H2$  (p. ej., IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10). Estas citocinas desarrollan su función predominante en la activación de los linfocitos B y en la generación de anticuerpo. Si bien existe un traslape importante, los diferentes patrones de citocinas tienden a acompañarse por características histopatológicas específicas (p. ej., granulomas para las  $T_H1$  en comparación con enfermedades de complejo inmunitario en las  $T_H2$ ). Además, los datos recientes significativos apuntan hacia una participación importante para los interferones tipo I (IFN- $\alpha$  y  $\beta$ ) para inducir nuevas vías de diferenciación en pacientes con LES que aumentan las respuestas a los autoantígenos.

## VÍA DEL COMPLEMENTO

La vía clásica del complemento se activa cuando el anticuerpo se une a su antígeno específico. La activación de la cascada del complemento induce el reclutamiento y la activación de células inflamatorias (con todas las consecuencias antes mencionadas), así como otras características de la respuesta inflamatoria aguda (p. ej., incremento en la permeabilidad capilar).

## CÉLULAS MIELOMONOCÍTICAS (MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS)

Si bien los macrófagos y los neutrófilos poseen numerosas vías efectoras que funcionan para librar al huésped de invasores extraños, algunos de los productos que normalmente sirven para este propósito pueden lesionar el tejido saludable si se liberan en grandes cantidades. Entre estos productos se incluyen los diversos radicales libres generados durante la explosión respiratoria, así como diversos productos secretores contenidos en los gránulos de estas células inflamatorias. Los contenidos principales de los gránulos incluyen diversas proteasas como las catepsinas, la elastasa y la colagenasa. Estos productos se liberan en el medio extracelular del sitio inflamatorio, en el que se acumulan y pueden tener efectos dañinos sobre el tejido conjuntivo normal. Además, en este ambiente se liberan numerosos mediadores proinflamatorios (los cuales incluyen el TNF- $\alpha$ , la IL-1, la IL-6, las prostaglandinas y los leucotrienos) que atraen más células inflamatorias a la zona y amplifican el potencial para generar daño tisular si la respuesta inflamatoria no se mitiga en forma adecuada.

## CITOTOXICIDAD CELULAR

### Citotoxicidad mediada por linfocitos

Algunos linfocitos T poseen la capacidad de eliminar células blanco. La hipofunción tisular puede resultar cuando la destrucción de la célula blanco excede la capacidad de renovación. Igual que con otras funciones linfocitarias, esta función efectora se activa sólo después de la unión del receptor del linfocito T con un péptido específico (unido dentro de la hendidura de las moléculas del MHC). Una vez que el antígeno se reconoce en la superficie de una célula blanco, los linfocitos T citotóxicos inducen la muerte de dichas células mediante varios mecanismos diferentes. Un mecanismo notable involucra la vía del Fas-Fas-ligando (FasL), en la cual el FasL presente en los linfocitos activados enlaza al receptor Fas en la célula blanco y activa la apoptosis de esta célula. El segundo mecanismo notable involucra la liberación, a cargo del linfocito T, de gránulos secretores citotóxicos. Estos gránulos contienen al menos dos clases diferentes de proteínas. Una, denominada perforina, que permite que el agua, sal y proteínas (que incluyen la segunda clase de proteínas granulares, las granzimas) entren al citoplasma celular blanco a través de mecanismos que todavía no se aclaran. Las granzimas, una familia que incluye algunas proteasas, tienen como blanco diversos sustratos celulares cruciales y al parecer activan el proceso de apoptosis (muerte celular programada) dentro de la célula blanco.

### Citotoxicidad celular mediada por anticuerpo

La destrucción de las células blanco recubiertas de anticuerpos a cargo de las células asesinas naturales se denomina citotoxicidad celular mediada por anticuerpo (ADCC) y acontece cuando el receptor Fc de una célula NK une la porción Fc del anticuerpo enlazado a la superficie. El mecanismo citotóxico involucra la liberación de gránulos citoplasmáticos con perforina y granzimas en el citoplasma de la célula recubierta con el anticuerpo (similar a la citotoxicidad mediada por el linfocito T, descrita antes). Este mecanismo se ha involucrado en muchos síndromes mediados por autoanticuerpo, cuando el antígeno está en la superficie celular, o aparece en ésta después de alguna agresión. Un ejemplo de esto sería la enfermedad cutánea fotosensible que acontece en los pacientes con LES que poseen el autoanticuerpo Ro. A la exposición a la luz ultravioleta, el antígeno Ro es liberado de los queratinocitos y se une a su superficie. Los anticuerpos circulantes Ro se unen al antígeno en ese sitio, con inducción de las vías efectoras mediadas por FcR.

## DIFERENCIACIÓN DEL TEJIDO HUÉSPED

Como respuesta a los mediadores inflamatorios (incluidas las citocinas) y células T, las células de los tejidos que en condiciones ordinarias no se relacionan con la res-

puesta inmunológica pueden modificar su forma y función para apoyar (y en algunos casos dirigir) una respuesta inflamatoria crónica.



## AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es la característica fundamental de las enfermedades reumáticas?
2. ¿Cuáles son las tres características que explican las particularidades clínicas e histopatológicas de las diferentes enfermedades reumáticas?
3. ¿En qué consisten los seis principios generales de la patogénesis en las enfermedades reumáticas? Proporcionar un ejemplo de enfermedad que ilustre cada uno de dichos principios.

## FISIOPATOLOGÍA DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS SELECCIONADAS

### GOTA

#### Presentación clínica

La gota constituye el ejemplo clásico de la inflamación inducida por cristales en las articulaciones sinoviales. Es un trastorno frecuente que se presenta en 1 a 4% de los varones adultos. La deposición de los cristales de urato monosódico en el espacio de las articulaciones ocasiona episodios de dolor intenso y tumefacción agudos (en particular en el dedo gordo del pie, dedo medio, tobillo y rodilla), los cuales tienden a resolverse por completo y de manera espontánea en el transcurso de una semana, incluso sin tratamiento. Si no se trata de manera apropiada, sin embargo, esta aguda forma autolimitada de la enfermedad puede evolucionar durante muchos años a un patrón crónico, destructivo, que ocasiona periodos de dolor más frecuentes y sostenidos, y la deformidad articular. La acumulación de los cristales de urato en cualquier lugar del cuerpo puede originar los depósitos llamados tofos.

#### Etiología

El factor inicial crucial en la gota corresponde a la precipitación de cristales de urato monosódico en la sinovial de las articulaciones. Esto se presenta cuando los líquidos corporales se sobresaturan con urato (por lo general a concentraciones séricas > 7 mg/dL). En realidad la concentración de la hiperuricemia sérica se correlaciona bien con el desarrollo de la gota, con tasas de incidencia anual de aproximadamente 5% para las concentraciones séricas de ácido úrico > 9 mg/dL. Los incrementos en las

concentraciones séricas resultan de la subexcreción (90% de los pacientes) o de la sobreproducción (10%) del ácido úrico. La causa más frecuente de la menor excreción del ácido úrico corresponde a la disminución en la velocidad de filtración glomerular, y esto puede deberse a numerosas causas (capítulo 16). La utilización de diuréticos también constituye una causa frecuente de la menor excreción del ácido úrico. El defecto de sobreproducción puede resultar de los defectos primarios en la vía de recuperación de las purinas (p. ej., insuficiencia del fosforribosil hipoxantina), lo cual da lugar a un incremento en la síntesis *de novo* de la purina y a un gran flujo de ésta en la vía de su degradación. Las causas secundarias de hiperuricemia corresponden a las enfermedades causantes de un gran recambio celular (p. ej., trastornos mieloproliferativos) y degradación del DNA (p. ej., síndrome de lisis tumoral).

#### Fisiopatología

Aunque la concentración del urato monosódico en el líquido articular se equilibra lentamente con la del suero, la formación de los cristales está influida de manera notable por factores físicos como la temperatura y el flujo sanguíneo. La propensión de la gota para afectar las articulaciones distales (p. ej., primera metatarso falángica y tobillos), las cuales están más frías que otras partes corporales, probablemente refleja la presencia de condiciones físicas locales en estos sitios que favorecen la formación del cristal.

Los cristales de urato monosódico no son biológicamente inertes, y las superficies muy cargadas de manera negativa de éstos funcionan como eficientes iniciadores de la respuesta inflamatoria aguda. Los cristales son poderosos activadores de la vía clásica del complemento, y generan productos de la degradación del complemento (p. ej., C3a, C5a) que son importantes quimioatrayentes del neutrófilo (figura 24-3). Los cristales también activan el sistema de la cinina y así inducen vasodilatación, dolor y tumefacción locales. La fagocitosis de los cristales a cargo de los macrófagos sinoviales estimula la liberación de cininas proinflamatorias (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8, PGE<sub>2</sub>). Estos productos incrementan la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio de los vasos locales para facilitar la adhesión y la migración del neutrófilo, y también son potentes quimioatrayentes para los neutrófilos. Los neutrófilos también amplifican su propio reclutamiento al liberar leucotrieno B<sub>4</sub> durante la fagocitosis de los cristales de urato (figura 24-3).

La intensa reacción inflamatoria típica de la gota tipo se resuelve espontáneamente y por completo en el transcurso de algunos días, incluso sin tratamiento. Esta modulación negativa de la respuesta inflamatoria es una característica típica de la inflamación aguda, cuando la respuesta inflamatoria por sí misma retira el estímulo proinflamatorio (cuadro 24-1). Numerosos mecanismos aparecen como responsables: 1) la fagocitosis eficiente de los cristales evita que éstos activen las células inflamatorias recién reclutadas; 2) el aumento en el calor y en el ingreso de líquido modifica las condiciones fisicoquimi-

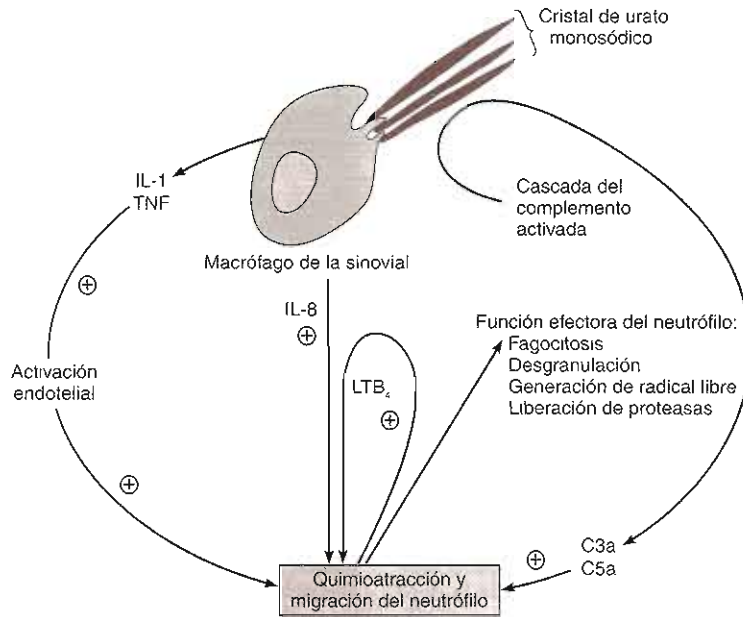


Figura 24-3. Los mecanismos en el inicio y la amplificación de la respuesta inflamatoria aguda en la gota involucran citocinas y mediadores humorales.

cas locales para favorecer la solubilización de los cristales; 3) el recubrimiento de los cristales con proteínas séricas hace menos inflamatoria la superficie de los cristales; 4) la secreción de varias citocinas antiinflamatorias (p. ej., TGF- $\beta$ ) a cargo de los macrófagos articulares activados; y 5) la fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos previamente activados a cargo de los macrófagos articulares modifica el equilibrio de las citocinas secretadas por estos macrófagos de tal manera que se inhibe la secreción de las citocinas proinflamatorias al tiempo que se promueve la secreción de las citocinas antiinflamatorias.

Por tanto, la gota constituye un buen ejemplo de una respuesta inflamatoria aguda iniciada por un estímulo proinflamatorio. La respuesta es aguda, sumamente localizada, autolimitada en vez de autosostenida, y se acompaña con poca destrucción tisular en la fase aguda. Las recurrencias de la enfermedad representan las exacerbaciones de los cristales en una variante proinflamatoria en las articulaciones. Las células mielomonocíticas y los factores humorales (p. ej., las citocinas, y las cascadas del complemento y de la cinina) son mediadores esenciales del síndrome agudo.

## Manifestaciones clínicas

### A. Podagra y artritis oligoarticular episódica

La podagra, artritis inflamatoria intensa en la primera articulación metatarsfalángica, constituye la primera manifestación articular de la artritis. Los pacientes típicamente describen despertar a la mitad de la noche con dolor, enrojecimiento, tumefacción y calentamiento

drásticos de la región. Las recurrencias clásicas de la gota producen una de las variantes más intensas de la artritis inflamatoria. Los dedos del pie, y en menor frecuencia los tobillos y las rodillas, son los sitios más comunes de la afección gotosa. Éstas con frecuencia se presentan en las circunstancias que incrementan las concentraciones séricas del ácido úrico, como los estresantes metabólicos que dan origen a un aumento en los recambios del DNA o del ATP (p. ej., sepsis o cirugía) o la deshidratación. La duración de la exacerbación gotosa se aminora con los agentes que disminuyen la síntesis de la prostaglandina (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos), que disminuyen la migración del neutrófilo hacia las articulaciones (p. ej., colchicina), o que disminuyen la activación de las células mielomonocíticas (p. ej., corticosteroides).

La artritis gotosa se puede diagnosticar mediante el examen del líquido sinovial proveniente de una articu-

### Cuadro 24-1. Mecanismos causantes de modulación negativa en la respuesta inflamatoria de la gota

Fagocitosis eficiente de los cristales
El aumento de la temperatura y el ingreso de líquido favorecen la solubilización
El recubrimiento de los cristales con proteínas séricas sella las superficies proinflamatorias de éstos
Secreción de citocinas antiinflamatorias (p. ej., TGF- $\beta$ ) por parte de los macrófagos articulares activados
La fagocitosis de los neutrófilos apoptóticos promueve los efectos antiinflamatorios

lación activamente afectada bajo un microscopio de luz polarizada. Los cristales de urato monosódico se pueden observar como estructuras a manera de agujas con birrefringencia negativa engullidas por los neutrófilos polimorfonucleares.

### B. Formación de tofos

En los pacientes con gota crónica tienen lugar los depósitos subcutáneos duros e irregulares de cristales de urato monosódico. Con mayor frecuencia los tofos se forman a lo largo de los tejidos tendinosos en las superficies extensoras de las articulaciones, así como en la hélice externa del oído. Tales tofos pueden expulsar un material calizo, que contiene cristales de urato, dentro de la superficie de la piel.

### C. Poliartritis erosiva crónica

En algunos pacientes la carga corporal total de ácido úrico se incrementa de manera importante en el transcurso de los años, con el desarrollo de depósitos de cristales de urato monosódico en múltiples articulaciones y ocasiona una artritis inflamatoria persistente, pero menos dolorosa acompañada con remodelación de la delgada membrana sinovial hasta un tejido inflamatorio engrosado. Pueden desarrollarse deformidades articulares debidas a las erosiones ósea y cartilaginosa. En estas condiciones también pueden desarrollarse lesión tubular renal y nefrolitiasis.

### Tratamiento

El tratamiento para la artritis gotosa aguda consiste en los agentes que disminuyen el reclutamiento de células inflamatorias y la activación de las articulaciones afectadas. En contraste, la prevención de los ataques recurrentes de artritis gotosa necesita un tratamiento crónico para disminuir los valores de ácido úrico hasta el rango normal, en el que se favorece la disolución de los cristales. Hay varios agentes disponibles para lograrlo. Algunos son fármacos uricosúricos (p. ej., probenecid), que inducen la excreción del ácido úrico en la orina, y el alopurinol, que inhibe la síntesis de ácido úrico mediante la inhibición de la oxidasa de xantina. Los inhibidores de la xantina oxidasa son los más adecuados para el tratamiento de las personas con producción exagerada de ácido úrico (10% de los pacientes), y los uricosúricos son más adecuados para tratar a las personas que son secretoras bajas (90% de los pacientes). Sin embargo, los agentes que disminuyen la producción de ácido úrico pueden usarse en el tratamiento de la hiperuricemia sin importar la causa y a menudo son más convenientes en lo que se refiere a esquemas de dosificación.



### AUTOEVALUACIÓN

- ¿Cuáles son los factores físicos adicionales a la concentración del ácido úrico que influyen en la formación de cristales en la gota?

- ¿En qué consisten algunos de los productos proinflamatorios liberados por los macrófagos sinoviales durante la fagocitosis de los cristales de urato?
- Sugerir cinco razones de que la intensa respuesta inflamatoria aguda en la gota clásica se resuelva de manera espontánea en el transcurso de algunos días, incluso sin tratamiento.
- ¿En qué consisten las tres condiciones metabólicas capaces de precipitar la exacerbación gotosa?
- Mencionar tres secuelas crónicas de las exacerbaciones gotosas recidivantes.

## VASCULITIS POR COMPLEJO INMUNITARIO

### Presentación clínica

La vasculitis por complejo inmunitario es una enfermedad inflamatoria de los vasos sanguíneos pequeños que tiene lugar en el caso de una carga de antígeno y una respuesta humoral establecida (anticuerpo). Los tejidos afectados incluyen la piel, las articulaciones y el riñón, los cuales demuestran erupción vasculítica leucocitoclástica, artritis inflamatoria de la sinovial en las articulaciones pequeñas y medianas, y glomerulonefritis de complejo inmunitario, respectivamente.

### Etiología

Los antígenos con frecuencia derivan de fuentes exógenas, las cuales incluyen infecciones (p. ej., infecciones cutáneas por estreptococo) y numerosos fármacos (en especial antibióticos). Una respuesta inflamatoria aguda a dichos antígenos, esto explica una de las denominaciones ("vasculitis por hipersensibilidad") que se da a este trastorno. La liberación de antígenos endógenos en el caso de una respuesta autoinmunitaria (p. ej., LES; véase después) puede iniciar de igual manera el proceso vasculítico.

Las vasculitis son un grupo diverso de síndromes inflamatorios caracterizados por la destrucción inflamatoria de los vasos sanguíneos. Las características complejas clínicas y patológicas de los diversos síndromes condujeron al desarrollo de múltiples sistemas de clasificación. El más útil de estos sistemas utiliza el tamaño del vaso sanguíneo, su estructura y localización anatómica, así como los datos patológicos y clínicos, para definir los fenotipos únicos de los diversos síndromes con vasculitis (cuadro 24-2).

En este capítulo se compararán dos de estos fenotipos que tienen características fisiopatológicas y clínicas distintas.

### Fisiopatología

Aunque los complejos inmunitarios se generan en todas las respuestas a anticuerpo, en la mayor parte de los casos no se acompañan con efectos patológicos. El potencial patógeno de los complejos tiene efecto cuando los com-

Cuadro 24-2. Clasificación de los síndromes de vasculitis

Tamaño del vaso	Ejemplo	Etiología y demografía
Vaso pequeño	Mediada por complejos inmunitarios; púrpura de Henoch-Schönlein	Frecuente, evanescente. Predomina en los niños, relativamente frecuente en comparación con otros trastornos autoinmunitarios
Vaso mediano	Poliarteritis nodosa	Alrededor de 5 casos por cada 1 000 000 de habitantes (rara)
Vaso grande	Arteritis de células gigantes	Sólo en pacientes de por lo menos 50 años de edad; alrededor de 100 casos por 1 000 000

plejos inmunitarios circulantes se depositan en el subendotelio, sitio en el cual ponen en movimiento la cascada del complemento y activan las células mielomonocíticas. Este depósito de los complejos inmunitarios en las paredes vasculares depende de las características físicas del propio complejo, las cuales incluyen el tamaño y la solubilidad. La solubilidad de los complejos inmunitarios no constituye una propiedad fija, es modificada de manera importante por las concentraciones relativas del antígeno y del anticuerpo, las cuales por lo general cambian conforme evoluciona la respuesta inmunitaria. Con el exceso de anticuerpo el sistema reticuloendotelial depura rápidamente los complejos inmunitarios, a diferencia del exceso de antígeno en el cual los complejos inmunitarios solubles logran acceso al espacio subendotelial y producen la lesión. Por tanto, si el antígeno corresponde a un fármaco, un microorganismo infectante o una proteína sérica extraña, la respuesta temprana de anticuerpo tiene lugar en el marco de un gran exceso de antígeno, con lo cual los complejos son solubles y potencialmente patógenos. Conforme la respuesta inmunitaria progresa y aumentan los títulos del anticuerpo específico, disminuyen el tamaño y la solubilidad de estos complejos, y así se depuran con mayor efectividad.

Un ejemplo clásico de la modificación en la patogenicidad de los complejos inmunitarios corresponde a los diversos índices antígeno:anticuerpo en la enfermedad del suero. La vasculitis por hipersensibilidad inducida por la penicilina constituye un ejemplo similar. Cuando los productos séricos provenientes de animales (p. ej., caballos) se inyectan a los humanos con un propósito terapéutico (p. ej., como alguna vez se utilizó para la inmunización pasiva contra los venenos de serpiente), las proteínas extrañas del suero estimulan una respuesta inmunitaria, con la primera aparición de anticuerpos después de aproximadamente una semana. Poco después de la aparición de los anticuerpos, el paciente desarrolla fiebre, artritis, vasculitis y glomerulonefritis, consistentes con el depósito de los complejos inmunitarios solubles y la activación de la célula mielomonocítica en múltiples

sitios. Conforme aumentan los títulos de anticuerpo, los complejos inmunitarios ya no se forman con un exceso tan vasto de antígeno, sino que se aproximan a la zona de equivalencia, y en seguida a la zona de exceso de anticuerpo. Los complejos inmunitarios son depurados de manera efectiva y así pierden su patogenicidad conforme evoluciona la respuesta inmunitaria. Si la administración del antígeno no se sostiene, la enfermedad inflamatoria se resolverá de manera espontánea, conforme se depuren los complejos inmunitarios que se depositaron tempranamente (durante la fase soluble). Tales efectos clínicamente importantes de los complejos inmunitarios por lo general tienen lugar sólo cuando la carga inicial del antígeno es grande; por ejemplo, debida a una gran carga bacteriana o ingestión de un fármaco.

### Manifestaciones clínicas de la vasculitis por complejos inmunitarios

Todos los tejidos afectados tienen abundancia de vasos sanguíneos pequeños, los cuales constituyen el blanco de la lesión en este síndrome.

#### A. Vasculitis de pequeños vasos cutáneos (leucocitoclástica)

Una presentación clínica frecuente de la vasculitis inducida por complejo inmunitario en la piel consiste en púrpura palpable, la cual aparece como pápulas rojas o violáceas. La vasculitis cutánea por complejo inmunitario rara vez produce dolor intenso y con poca frecuencia da lugar a lesiones de larga duración (capítulo 8).

#### B. Poliarteritis

El patrón más frecuente de la afección articular por enfermedad de complejo inmunitario consiste en una poliarteritis intensa simétrica y autolimitada. La respuesta inmunitaria remite conforme los complejos inmunitarios se fagocitan y depuran, a menos que se depositen nuevamente complejos inmunitarios subsecuentes.

#### C. Glomerulonefritis

Las nefronas constituyen un lecho extenso de vasos sanguíneos pequeños en los cuales es probable que se depositen los complejos inmunitarios. La glomerulonefritis aguda por complejo inmunitario produce proteinuria, hematuria y la formación de cilindros de eritrocitos. En los casos de lesión extensa mediada por complejo inmunitario, la vasculitis complejo inmunitario puede producir oliguria e insuficiencia renal.

El tratamiento más eficaz para la vasculitis por complejo inmunitario es la eliminación del antígeno incitante (p. ej., con la interrupción de un fármaco agresor). También tienen utilidad los medicamentos que disminuyen el grado de la activación de las células mielomonocíticas (p. ej., corticosteroides).

### Contraste entre vasculitis por complejos inmunitarios y poliarteritis nodosa

Es útil comparar las características clínicas y fisiopatológicas de la vasculitis por complejos inmunitarios (véase

antes) con las del proceso vasculítico "pauci-inmune" que ocurre en la poliarteritis nodosa. En la poliarteritis, el daño se encuentra principalmente en las arterias musculares de tamaño mediano y las arteriolas. El depósito de complejos inmunitarios no es una de las características clínicas, sino que a menudo se produce por la disfunción orgánica y tisular relacionada con la disminución de la perfusión. Tal hipoperfusión sostenida del órgano final puede ocasionar infarto de los troncos nerviosos, isquemia intestinal e isquemia renal. Aunque el depósito de complejos inmunitarios no es una característica importante de la fisiopatología de la poliarteritis nodosa, parece que un grupo específico de anticuerpos tiene una participación crucial en la patogénesis. Estos anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), dirigidos contra componentes dentro de los gránulos citoplásmicos de los neutrófilos, se unen con los neutrófilos y los activan en la interfase entre el plasma y la pared vascular; esto hace que liberen sus gránulos y dañen las paredes vasculares en esos sitios. Por tanto, los diferentes síndromes vasculíticos expresan fenotipos, características clínicas de síntomas y signos, así como patológicas únicas, reflejo de sus diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

## AUTOEVALUACIÓN

9. ¿En qué consisten las dos circunstancias inmunitarias en las cuales tiene lugar la vasculitis por complejo inmunitario?
10. ¿Cuáles son los tres sistemas de órgano más notablemente afectados por la vasculitis por complejo inmunitario? Describir las manifestaciones típicas en cada uno.
11. ¿En qué consisten las tres propiedades físicas determinantes del depósito de los complejos inmunitarios en las paredes vasculares?
12. ¿Qué sucede después de que tiene lugar el depósito subendotelial?
13. ¿A qué se debe que por lo general disminuya la patogenicidad de los complejos inmunitarios, conforme aumentan los títulos del anticuerpo?

## LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### Presentación clínica

El lupus eritematoso sistémico (LES), constituye el prototipo de la enfermedad reumática sistémica autoinmunitaria, caracterizada por lesión inflamatoria crónica de múltiples sistemas orgánicos. Una característica esencial de la enfermedad corresponde a la respuesta inmunitaria de adaptación única, conducida por los antígenos contenidos en los tejidos propios, la cual es aparente-

mente responsable de gran parte de las consecuencias patológicas diseminadas de esta enfermedad. Clínicamente, el LES se caracteriza por ser episódico, con una evolución de recaídas y remisiones. También varía mucho en intensidad; ésta va desde leve hasta poner en peligro la vida. Los tejidos afectados con frecuencia incluyen la piel, articulaciones, riñones, elementos sanguíneos, superficies serosas y encéfalo.

### Epidemiología

La prevalencia del LES es de aproximadamente 30 casos por cada 100 000 habitantes en EUA. En las mujeres se presenta alrededor de nueve veces más que en los varones y tiene mayor prevalencia entre la raza negra. Los estimados de prevalencia se elevan a aproximadamente 1 por cada 250 mujeres afroestadounidenses jóvenes.

### Etiología

El LES consiste en una enfermedad compleja debida a la interrelación de susceptibilidades hereditarias (más de 20 *loci* genéticos diferentes están implicados) y factores ambientales mal definidos. Las deficiencias genéticas de los componentes proximales de la vía clásica del complemento (p. ej., Clq,Clr,Cls,C4), si bien infrecuentes en la mayor parte de las poblaciones, constituyen los factores de riesgo más fuertes definidos para el desarrollo del lupus. Los estudios han demostrado que la vía clásica del complemento es necesaria para la depuración eficiente de las células apoptóticas a cargo de los macrófagos. El desarrollo del lupus en las personas con estas deficiencias puede vincularse con el deterioro en la depuración de las células apoptóticas en estas circunstancias, con consecuencias proinflamatorias (véase después). No se comprenden los mecanismos por los cuales los factores ambientales (p. ej., fármacos, infecciones virales) funcionan para iniciar o propagar el LES.

### Fisiopatología

Es útil dividir la patogénesis del LES en fases discretas, incluso a pesar de que las fases no pueden separarse claramente en la clínica. En realidad, es probable que los eventos subyacentes en el inicio tengan lugar antes de la aparición de la enfermedad definida clínicamente, los cuales necesitan la amplificación crónica de la fase de propagación para hacerse clínicamente evidentes.

#### A. Inicio

La exuberante respuesta de autoanticuerpos en el lupus tiene como blanco un grupo sumamente específico de autoantígenos (cuadro 24-3). Aunque este grupo de autoantígenos no comparte características comunes (p. ej., estructura, distribución o función) en las células saludables, estas moléculas se unifican durante la muerte celular apoptótica, cuando se agrupan y modifican estructuralmente en las vesículas superficiales apoptóticas (figura 24-4). De hecho, los estudios recientes sugieren que el evento desencadenante en el lupus consiste en

**Cuadro 24-3. Los autoantígenos en el lupus eritematoso sistémico**

Nucleares	Nucleosomas (dsDNA y núcleo de la historia) Complejos ribonucleoproteínicos Sm nRNP Ro (60 kDa) La
Citoplásmicos	Proteína P ribosómica Ro (52 kDa)
Asociados con la membrana	Fosfolípidos aniónicos o proteínas fijadoras de fosfolípido

una variedad única de muerte celular apoptótica que tiene lugar en un contexto proinmunitario (p. ej., la infección viral). En el caso del LES, varios tipos de exposición ambiental se han vinculado con el inicio de la enfermedad. Estos factores incluyen la exposición a la luz solar (asociada tanto con el inicio como con las exacerbaciones de la enfermedad), infección viral (la exposición al virus de Epstein-Barr tiene una relación importante con el LES en niños) y ciertos fármacos. Estos agentes a los que los humanos se exponen a menudo sugieren que las personas que desarrollan LES tienen alteraciones subyacentes que los vuelven susceptibles al inicio de la enfermedad.

Al parecer el deterioro de la depuración normal de las células apoptóticas en los tejidos constituye un defecto crucial de susceptibilidad para el desarrollo y propagación del LES. Así, en las personas normales el destino de la mayor parte de las células apoptóticas en los tejidos consiste en la fagocitosis rápida y eficiente a cargo de los macrófagos, y los antígenos ingeridos en esta vía se degradan rápidamente. Además, la fagocitosis de las células apoptóticas inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias a partir de los macrófagos e induce la secreción de varias citocinas antiinflamatorias, lo cual contribuye al deterioro de la capacidad de las células apoptóticas para iniciar una respuesta inmunitaria primaria. Finalmente, la ávida fagocitosis de las células apoptóticas por los macrófagos normales limita el acceso de cantidades significativas con células dendríticas, las cuales son eficien-

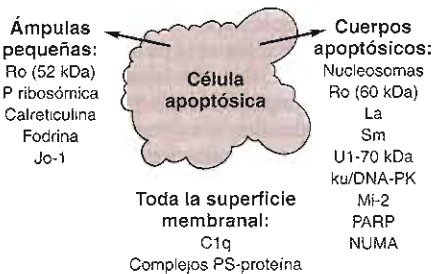


Figura 24-4. Los autoantígenos, si bien no comparten características en las células sanas, se unifican en las células apoptóticas. Aquí se agrupan en la superficie de las células apoptóticas y esta estructura se modifica

tes iniciadores de las repuestas inmunitarias primarias. En conjunto, estos factores aseguran que las personas normales no se inmunicen a sí mismas con el material apoptótico proveniente de sus propios tejidos, a diferencia del deterioro en la depuración de las células apoptóticas que se presenta en un subgrupo de pacientes con LES. Bajo condiciones en las cuales el material apoptótico no se depura eficientemente mediante los macrófagos (p. ej., en la deficiencia de Clq), cantidades muy por arriba del umbral pueden lograr acceso, en circunstancias proinmunitarias, a las poblaciones de las potentes células presentadoras de antígeno e iniciar una respuesta a las moléculas cuya estructura se ha modificado durante la muerte celular apoptótica retrasada.

### B. Propagación

En el lupus, los autoanticuerpos pueden producir lesión tisular mediante diversos mecanismos:

1. El mecanismo patogénico más frecuente consiste en la generación y depósito de complejos inmunitarios, en los cuales el antígeno deriva de las células lesionadas y moribundas. Cuando la concentración y el tamaño de los complejos relevantes favorecen el depósito subendotelial, estos importantes complejos proinflamatorios inician las funciones efectoras inflamatorias que resultan en la lesión tisular (véase antes). De particular importancia es la capacidad de los complejos inmunitarios para enlazar el receptor Fcγ, el cual activa las funciones efectoras de la célula mielomonocítica. El depósito de complejos inmunitarios en los riñones, articulaciones y piel es el mecanismo que explica las características clínicas principales del LES.
2. Los autoanticuerpos enlazan moléculas extracelulares en los órganos blanco y en tal sitio activan las funciones efectoras inflamatorias, con la consecuente lesión tisular. Los ejemplos de este fenómeno incluyen la anemia hemolítica y trombocitopenia autoinmunitarias, así como la enfermedad cutánea por fotosensibilidad del síndrome de lupus neonatal (véase adelante).
3. Los autoanticuerpos inducen directamente la muerte celular al enlazar moléculas de la superficie celular o al penetrar en las células vivas y ejercer efectos funcionales.

Tiene importancia hacer notar que los antígenos intracelulares que conducen la respuesta inmunitaria en el LES pueden derivar de las células apoptóticas o lesionadas. Tal lesión o apoptosis acontece con frecuencia en el curso de las vías efectoras inmunitarias. Así, estas vías efectoras pueden generar antígeno adicional y estimular más el sistema inmunitario, y generar todavía más antígeno adicional. Esta autoamplificación constituye una característica central en la fase de propagación del lupus. Los datos recientes han implicado de manera muy enfática a los interferones tipo I (INF-α) en esta asa de amplificación.

### C. Exacerbaciones

Una de las situaciones características de la respuesta inmunitaria consiste en el establecimiento de la memoria

inmunitaria, de manera que cuando el organismo enfrenta de nuevo al antígeno, el sistema inmunitario responde con mayor rapidez y más vigor a menores concentraciones de lo que fue necesario para provocar la respuesta primaria. Al parecer las recidivas en el LES reflejan la memoria inmunitaria, al presentarse en respuesta al nuevo reto del sistema inmunitario cebado con el antígeno. La apoptosis no sólo tiene lugar durante el desarrollo y la homeostasia celulares (en particular de las células hematopoyéticas y epiteliales), sino también en muchos estados patológicos. Así, numerosos estímulos (p. ej., la exposición a la luz ultravioleta, la infección viral, la involución endometrial y del epitelio mamario) pueden provocar exacerbaciones de la enfermedad.

### Manifestaciones clínicas

El LES constituye una enfermedad autoinmunitaria multisistemas que afecta de modo predominante a las mujeres durante los años de crianza de los hijos (la edad promedio al momento del diagnóstico es de 30 años). Se caracteriza clínicamente por la periodicidad y las numerosas exacerbaciones que tienen lugar en el transcurso de los años. Los síntomas son muy variados, pero tienden a estereotiparse en una persona determinada (es decir, las características clínicas notables a menudo permanecen constantes con los años). La producción de autoanticuerpos específicos constituye una característica universal. Con frecuencia se afectan varios sistemas orgánicos. Entre éstos sobresale la piel, en la cual con frecuencia se presentan la fotosensibilidad y diversas erupciones específicas del LES (especialmente la erupción sobre la región malar o en alas de mariposa). Al igual que aquellos que tienen otras enfermedades mediadas por complejo inmunitario, los pacientes con LES pueden manifestar una poliartritis simétrica no erosionante. La enfermedad renal, la cual se manifiesta por una gran variedad de glomerulonefritis, constituye una causa importante y frecuente de morbilidad y mortalidad. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas hemáticos (incluso anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia) la inflamación de las superficies serosas (incluyendo el dolor de pecho pleurítico y pericárdico) así como diversos síndromes neurológicos (p. ej., convulsiones y síndrome cerebral orgánico).

Se observa un peculiar síndrome de LES neonatal en los hijos de mujeres con anticuerpos contra las proteínas Ro, La o U1-RNP. En este trastorno, la transferencia pasiva de los anticuerpos maternos a través de la placenta produce bloqueo cardíaco y fotosensibilidad en el recién nacido por la destrucción relacionada con los anticuerpos de los tejidos en desarrollo, como el sistema de conducción cardíaca y las células cutáneas que tienen una expresión transitoria de estos antígenos.

## SÍNDROME DE SJÖGREN

### Presentación clínica

El síndrome de Sjögren es un trastorno reumático autoinmunitario de evolución lenta en el que las glándulas

exocrinas son el tejido blanco primario. Las personas afectadas manifiestan con frecuencia sequedad intensa de los ojos (xeroftalmía) y de la boca (xerostomía) dando lugar al nombre alternativo de queratoconjuntivitis seca. Histológicamente, se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear intenso en las glándulas salivales y lacrimales. Como otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias, la hipergammaglobulinemia policlonal prominente y los valores elevados de títulos de autoanticuerpos típicos, son características frecuentes del síndrome.

### Epidemiología

El síndrome de Sjögren se presenta aproximadamente en 1 a 3% de la población adulta. Como con el LES, la prevalencia es alrededor de nueve veces más frecuente en las mujeres que en los varones. El prototipo de la persona afectada es una mujer entre el cuarto y quinto decenios de la vida. El síndrome de Sjögren ocurre como un trastorno primario y un proceso secundario, en el contexto de otro trastorno reumático autoinmunitario bien definido (en especial el LES y la artritis reumatoide).

### Etiología

Se ha implicado a los virus en el desarrollo del síndrome de Sjögren, pero faltan datos concluyentes. Las células epiteliales en las glándulas salivales pueden estar infectadas por varios patógenos virales (incluyendo el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, hepatitis C, VIH y coxsackievirus). En un modelo de ratón autoinmunitario, la infección por CMV ocasiona la infección inicial de las glándulas salivales, seguida después por la inflamación autoinmunitaria de las glándulas salivales. Aún no se sabe si ocurre un proceso similar durante el inicio de la enfermedad humana.

### Fisiopatología

Aunque la causa del síndrome de Sjögren permanece aún sin aclarar, se han implicado varias vías en su patogénesis. Entre éstas es muy importante la autoinmunidad de los tejidos epiteliales, con una respuesta inmunitaria dirigida contra varios antígenos expresados de manera ubicua (p. ej., Fodrin, Ro y La), así como a algunos antígenos expresados específicamente en las células epiteliales secretoras (p. ej., los receptores muscarínicos de acetilcolina tipo 3 [M3R]). Se considera que los anticuerpos para M3R impiden la secreción estimulada de saliva y lágrimas, y pueden ser generadores importantes de la hiposecreción que caracteriza esta enfermedad. Además, los tejidos exocrinos también están infiltrados con linfocitos citotóxicos activados, que inducen la muerte del conducto y el epitelio acinar, con pérdida progresiva del tejido salival funcional. El enriquecimiento de HLA-DR3 en pacientes con el síndrome de Sjögren puede reflejar el aumento en la capacidad de estas moléculas para presentar péptidos dentro de los autoantígenos patógenos.



## Manifestaciones clínicas

Los síntomas más relevantes de presentación en el síndrome de Sjögren son la resequedad oral y ocular. Una xeroftalmia intensa (resequedad ocular) se puede expresar a sí misma como irritación de los ojos, con una sensación de cuerpo extraño o con dolor. Tal deterioro en la producción de lágrimas aumenta el riesgo de úlcera córnea o perforación.

La producción deteriorada de saliva, en descanso y con estimulación al comer, contribuye al sintoma relevante de xerostomía (boca seca). Las personas afectadas a menudo relatan dificultad al deglutir alimentos secos o al hablar mucho. Puede presentarse una sensación alterada del gusto o de quemadura oral. De manera característica, los individuos afectados por el síndrome de Sjögren son susceptibles a una nueva aparición y a caries dental severa en la línea de las encías a la mitad de la vida adulta. Esto refleja la pérdida de las funciones antibacterianas esenciales de la saliva, con la consecuente concentración excesiva de bacterias en las superficies dentales.

Otras superficies epiteliales pueden estar afectadas de manera similar por las secreciones disminuidas y contribuyen a la resequedad. Por ejemplo, las pacientes se pueden quejar de resequedad en la piel y en la vagina, y la resequedad en el sistema respiratorio puede originar ronquera y bronquitis recurrente. (Es digno de mencionar que cuando la activación inmunitaria es grave, los pacientes experimentan síntomas sistémicos, incluyendo fatiga, artralgia, mialgia e hipertermia de bajo grado.) Otros sistemas orgánicos potencialmente afectados incluyen los riñones, pulmones, articulaciones e hígado (que causa nefritis intersticial, neumonitis intersticial, poliartritis no erosiva e inflamación del conducto biliar intrahepático). Hasta 50% de los individuos afectados experimenta enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Aquellos pacientes con enfermedad particularmente grave tienen un aumento de riesgo para vasculitis cutánea (incluyendo púrpura palpable y ulceración de la piel) y trastornos linfoproliferativos.

## Tratamiento

El tratamiento actual está dirigido principalmente a la mejoría sintomática. Los medicamentos disponibles incluyen lágrimas artificiales, que sirven como lubricantes tópicos para ayudar con la resequedad de los ojos. Se estimula mantener una hidratación oral, con acceso a una provisión regular de bebidas. El uso de chicles y pastillas sin azúcar puede estimular el flujo de la saliva. En fecha más reciente han llegado al mercado nuevos agonistas colinérgicos dirigidos a la mejoría de la hidratación oral estimulando el aumento de la producción de saliva, vía los receptores muscarínicos en las glándulas salivales submandibulares afectadas. Todavía no se encuentra un tratamiento antiinflamatorio efectivo e inmunosupresor para el síndrome de Sjögren, indicando que los componentes de las vías de amplificación críticas no se han descubierto. Para aquellos afectados con secuencias graves

de la enfermedad (incluyendo vasculitis sistémica y mononeuritis múltiple), es necesaria la administración de inmunosupresión sistémica.

## ARTRITIS REUMATOIDE

### Presentación clínica

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica caracterizada por inflamación simétrica persistente de múltiples articulaciones periféricas. Es una de las enfermedades reumáticas inflamatorias más frecuentes y se caracteriza por la proliferación inflamatoria crónica de los recubrimientos sinoviales de las articulaciones diartroideas, lo que ocasiona la destrucción intensa del cartilago y erosiones articulares progresivas. Si no se trata, esta enfermedad a menudo conduce a la destrucción articular progresiva, discapacidad y muerte prematura.

### Epidemiología

La prevalencia de la artritis reumatoide es cercana al 1% en la población general de EUA; se han observado índices de prevalencia similares en todo el mundo. Este padecimiento ocurre casi tres veces más a menudo en mujeres que en varones y tiene su inicio máximo entre el quinto y sexto decenios de la vida.

### Etiología

Al igual que el LES, la artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria sistémica en la que hay activación anormal de las células B, las células T y los efectores inmunitarios innatos. En contraste con el LES, en la artritis reumatoide la mayor parte de la actividad inflamatoria se produce en la membrana sinovial articular. Aunque se desconoce la causa de esta enfermedad, parece que un conjunto complejo de factores genéticos y ambientales contribuye a la susceptibilidad a padecerla. Ya que la incidencia de la artritis reumatoide es similar en muchas culturas y regiones geográficas de todo el mundo, se asume que las exposiciones ambientales que desencadenan la enfermedad deben ser globales. La etapa temprana del padecimiento es muy similar a trastornos artríticos transitorios provocada por varios patógenos microbianos, y aunque se ha postulado durante un largo tiempo la participación de la infección en el desarrollo de artritis reumatoide, aún no se ha probado de manera satisfactoria. Los alelos MHC clase II específicos (HLA-DR4), que comparten un consenso de motivo QKRAA en la ranura del péptido de unión, tienen una relación importante con la susceptibilidad y gravedad de la enfermedad.

### Fisiopatología

Gran parte de los cambios patológicos que caracterizan a la artritis reumatoide se enfoca en el recubrimiento si-

novial de las articulaciones. La sinovial normal se compone de un recubrimiento celular delgado (de 1 a 3 capas de espesor) y un intersticio subyacente que contiene algunos vasos sanguíneos, pero pocas células. En condiciones normales, la sinovial proporciona nutrimentos y lubricación al cartilago articular. La sinovial es muy anormal en la artritis reumatoide, con expansión considerable de la capa de recubrimiento (8 a 10 células de grosor), compuesta de células activadas e intersticio muy inflamatorio repleto de células B, células T, macrófagos y cambios vasculares (incluso trombosis y neovascularización). En sitios en los que la sinovias y el cartilago articular son contiguos, el tejido sinovial de la artritis reumatoide (llamado *pannus*) invade y destruye el cartilago y hueso adyacentes.

Aunque aún no se descubren las causas de la artritis reumatoide, ya se identificaron varios componentes importantes de su patogénesis. Como se describió antes, es conveniente separar las fases de inicio y propagación de la enfermedad y reconocer que el fenotipo de la artritis reumatoide ya establecida refleja el fenotipo autosostenido y amplificado.

### A. Factores genéticos

Los índices de concordancia entre gemelos varían entre 15 y 35%, lo que indica la participación de factores genéticos en la patogénesis de la artritis reumatoide. El más importante de los factores genéticos definidos hasta ahora es un subgrupo específico de alelos MHC clase II cuya presencia parece determinar la gravedad de la enfermedad (los pacientes homocigóticos para los alelos relacionados con la enfermedad tienen una forma más grave de la misma). Estas moléculas MHC funcionan como andamios presentadores de antígenos, que presentan los péptidos a las células T CD4. Los alelos asociados con el padecimiento (pertenecientes a los serotipos HLA-DR4/DR1) comparten una secuencia junto con la hendidura presentadora de antígenos (llamado "epitopo compartido") y se postuló que estos alelos podrían presentar antígenos críticos a las células T que participan en el inicio y evolución de la enfermedad. Sin embargo, aún no se identifican antígenos específicos.

### B. Factores no genéticos

1. Factores ambientales e infecciosos: aunque se han investigado muchas bacterias y virus patógenos como participantes posibles en el inicio de la artritis reumatoide, no se ha demostrado que alguna infección tenga alguna participación. Es posible que cualquier agente infeccioso fuera capaz de inducir cambios no específicos de un patógeno en la articulación, cambios que se relacionen con el inicio de la enfermedad en personas susceptibles.
2. Autoinmunidad: aunque existe evidencia importante que apoya la participación de la autoinmunidad en el origen del fenotipo de la artritis reumatoide (p. ej., la presencia de autoanticuerpos inducidos por antígenos, como los factores reumatoides IgG y los efectos benéficos de tratamientos dirigidos contra células T activadas), aún no se identifican los antígenos crucia-

les que inducen tal respuesta y los mecanismos de su liberación continua.

La elaboración de citocinas en la artritis reumatoide tiene una influencia importante de  $T_H1$ . Aunque el perfil de citocinas en la sinovia de la artritis reumatoide es muy complejo, con numerosas citocinas promotoras e inhibitoras de la inflamación expresadas al mismo tiempo (p. ej., TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, GM-CSF), estudios recientes han demostrado de manera persuasiva que el TNF- $\alpha$  es un factor importante para la contrarcorriente de la lesión inflamatoria de la artritis reumatoide (véase adelante). Por tanto, cuando se inhiben las vías posteriores al del TNF- $\alpha$  con receptores solubles para TNF o anticuerpos monoclonales contra TNF- $\alpha$ , en muchos pacientes se observa un efecto benéfico rápido e intenso en la sinovitis inflamatoria y un estado de bienestar un conjunto. Resulta interesante que los efectos del tratamiento contra TNF se limitan a la duración de éste; los signos y síntomas inflamatorios recurrieron poco después de suspenderlo.

### Manifestaciones clínicas

La artritis reumatoide casi siempre es una enfermedad persistente y progresiva que se presenta en mujeres durante los años intermedios de la vida. Las características distintivas de la enfermedad son la fatiga e inflamación articular, caracterizada por dolor, aumento de volumen, calor y rigidez matutina. Casi siempre hay compromiso de múltiples articulaciones sinoviales pequeñas y grandes con distribución simétrica en ambos lados del cuerpo. Es típico el compromiso de las articulaciones pequeñas de las manos, muñecas y pies, así como el compromiso de las articulaciones periféricas mayores, incluidas caderas, rodillas, hombros y codos. Las articulaciones afectadas están desmineralizadas y el cartilago articular, así como el hueso yuxtaarticular, está erosionado por la inflamación sinovial, lo que induce deformidades articulares. Aunque se respeta la parte inferior de la columna vertebral, puede haber también compromiso cervical, lo que puede llevar a inestabilidad espinal. En los casos muy activos pueden haber manifestaciones extraarticulares. Éstas incluyen nódulos pulmonares, nódulos subcutáneos "reumatoideos" (casi siempre sobre las superficies extensoras), inflamación ocular (incluso escleritis) o vasculitis de pequeños vasos.

### Tratamiento

El tratamiento temprano e intenso para controlar la inflamación puede disminuir la velocidad o detener la erosión articular progresiva. Varios medicamentos inmunomoduladores ocasionan beneficio comprobado en el tratamiento de esta enfermedad. Aún se debate sobre la vía principal a través de la cual actúa el metotrexato, el fármaco de uso más frecuente como agente único, para disminuir la inflamación articular. Una hipótesis sugiere que el metotrexato induce un aumento en la liberación local de adenosina, un mediador antiinflamatorio de acción corta.

La artritis reumatoide es uno de los primeros padecimientos en los que se han usado con éxito los modificadores biológicos de vías patogénicas específicas como la terapéutica con anti-TNF- $\alpha$ . Los inhibidores del TNF- $\alpha$  (etanercept, infliximab y adalimumab) actúan mediante el secuestro de TNF- $\alpha$ , ya sea por una variedad recombinante y soluble del receptor del TNF (etanercept) o anticuerpos monoclonales contra TNF (infliximab, adalimumab). Aunque estos agentes tienen una alta probabilidad de lograr cierto beneficio en los pacientes con artritis reumatoide, su uso está limitado por el alto costo y el riesgo de toxicidad ocasionada por el fármaco (que incluye susceptibilidad para las infecciones con peligro de muerte e inducción de otros síndromes autoinmunitarios). Además, aunque se encuentran entre los agentes más potentes descritos para el control de la artritis reumatoide, un porcentaje considerable de los pacientes no alcanzan la remisión de la enfermedad cuando sólo se tratan con el bloqueo del TNF. Como principio terapéutico general en esta enfermedad, parece que el uso de agentes múltiples con (supuestos) mecanismos de acción diferentes logra un mayor beneficio.

## AUTOEVALUACIÓN

14. ¿Cuáles son los antígenos contra los cuales se dirigen los anticuerpos en el LES?
15. ¿Cuántos loci genéticos diferentes se estima que confieren susceptibilidad para el desarrollo del LES? ¿Cuáles son los más poderosos?
16. ¿En qué consiste la interrelación de la apoptosis con el inicio del LES?
17. ¿Qué evita en las personas normales que éstas se inmunicen a los detritos celulares apoptóticos, y cuál es la razón de que esta defensa del huésped se venza en los pacientes con LES?
18. ¿En qué consisten los clásicos tres estímulos que provocan las exacerbaciones del LES?
19. ¿Cuál sistema es más afectado en el LES?

## CASOS CLÍNICOS

(Las respuestas se encuentran en el Capítulo 25)

*Jonathan Fuchs, MD, MPH*

### CASO 87

Un varón filipino de 58 años de edad con antecedente previo de hipertensión esencial tratada e insuficiencia renal leve se presenta a una clínica de urgencias por dolor en la rodilla derecha. Su médico de atención pri-

maria lo atendió una semana antes y agregó un diurético tiazídico al régimen terapéutico para mejorar el control de la presión arterial. Se había sentido bien hasta la noche previa a la visita a la clínica, cuando observó cierto enrojecimiento y crecimiento ligero de su rodilla. Se fue a dormir y despertó temprano por la inflamación y dolor intensos. No pudo caminar sin ayuda. No tiene antecedente de traumatismo en la rodilla.

La exploración física confirmó la presencia de inflamación en la rodilla derecha, la cual está eritematosa y caliente. En la aspiración articular se recuperó mucho líquido sinovial turbio de color amarillo oscuro. El análisis microscópico mostró 30 000 leucocitos/ $\mu$ L, tinción de Gram negativa y muchos cristales no refringentes similares a agujas consistentes con gota aguda.

### Preguntas

- A. ¿Qué factores pudieron precipitar el ataque de gota?
- B. Describir las vías inflamatorias implicadas en la gota aguda.
- C. ¿Cuáles agentes debe considerar el médico de urgencias para tratar este ataque de gota? ¿Cuáles son sus mecanismos de acción?

### CASO 88

Una maestra de preescolar de 28 años de edad presentó un cambio importante en el color de la orina ("color refresco de cola") una semana después que contrajo impétigo de uno de sus estudiantes. También se queja de cefaleas generalizadas de inicio reciente y retención de líquido en las piernas. La exploración mostró una presión arterial de 158/92, pústulas con costras color miel en fase de resolución en la parte derecha de la cara y cuello, edema con godete 1+ en los tobillos y ausencia de soplos cardíacos. El análisis de orina reveló 2+ de proteína y numerosos eritrocitos y cilindros. El valor sérico de creatinina era alto, de 1.9 mg/dL. Los valores séricos de complemento (CH50, C3 y C4) eran bajos. Se le diagnosticó glomerulonefritis posterior a infección estreptocócica.

### Preguntas

- A. ¿Cuál es la relación entre la infección cutánea y el desarrollo ulterior de glomerulonefritis?
- B. Describir la patogénesis de este trastorno.
- C. ¿Cuál es la historia natural de esta forma de vasculitis por complejos inmunitarios?

### CASO 89

Una mujer afroamericana de 22 años de edad con antecedente familiar de LES refiere artralgias intermitentes en las rodillas. Niega la presencia de exantema facial, fotosensibilidad, dolor torácico ni disnea. Está

convencida de que tiene lupus y solicita que se le practiquen pruebas para confirmarlo.

### Preguntas

A. ¿Qué datos adicionales del interrogatorio pueden ayudar a apoyar el diagnóstico de lupus como causa de las artralgias de esta paciente?

- B. ¿Por qué es indispensable investigar el consumo de medicamentos cuando se considera el diagnóstico?
- C. Describir tres posibles mecanismos de la lesión tisular inducida por autoanticuerpos en el LES.
- D. Describir la historia natural de la enfermedad. ¿Qué estímulos se han vinculado con las exacerbaciones que caracterizan su evolución?

## REFERENCIAS

### Generales

- Ali H *et al.*: Mechanisms of inflammation and leukocyte activation. *Med Clin North Am* 1997;81:1.
- Lanzavecchia A: How can cryptic epitopes trigger autoimmunity? *J Exp Med* 1995;181:1945.
- Sercarz EE *et al.*: Dominance and crypticity of T cell antigenic determinants. *Ann Rev Immunol* 1993;11:729.

### Gota

- Bieber JD, Terkeltaub RA: Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004;50:2400.
- Kelley WN, Wortmann RL: Gout and hyperuricemia. In: *Textbook of Rheumatology*, 5th ed. Kelley WN *et al.* (editors). Saunders, 1997.
- Roubenoff R *et al.*: Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991;266:3004.

### Vasculitis

- Fauci AS *et al.*: The spectrum of vasculitis: Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660.
- Sneller MC, Fauci AS: Pathogenesis of vasculitis syndrome. *Med Clin North Am* 1997;81:221.

### Lupus eritematoso sistémico

- Botto M *et al.*: Homozygous Clq deficiency causes glomerulonephritis associated with multiple apoptotic bodies. *Nat Genet* 1998;19:56.

- Casciola-Rosen L, Rosen A: Clearing the way to mechanisms of autoimmunity. *Nat Med* 2001;7:664.
- Clynes R *et al.*: Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998;279:1052.
- Klippel JH: Systemic lupus erythematosus: demographics, prognosis, and outcome. *J Rheumatol* 1997;48:67.
- Pascual V *et al.*: The central role of dendritic cells and interferon-alpha in SLE. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:548.
- Salmon JE *et al.*: Fc gamma RIIA alleles are heritable risk factors for lupus nephritis in African Americans. *J Clin Invest* 1996;97:1348.

### Síndrome de Sjögren

- Gordon TP *et al.*: Autoantibodies in primary Sjögren's syndrome: New insights into mechanisms of autoantibody diversification and disease pathogenesis. *Autoimmunity* 2001;34:123.
- Waterman SA *et al.*: Inhibitory effects of muscarinic receptor auto-antibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000;43:1647.

### Artritis reumatoide

- Choy EHS, Panayi GS: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907.
- Feldmann M, Maini RN: Anti-TNF- $\alpha$  therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 2001;19:163.

## Respuestas a los estudios de casos

Eva M. Aagaard, MD y Jonathan D. Fuchs, MD, MPH

### CASO 1

- A. Los cuatro tipos de osteogénesis imperfecta son el tipo I (leve), tipo II (perinatal, mortal), tipo III (progresiva, deformante) y tipo IV (deformante con escleróticas normales). Todas las formas de osteogénesis imperfecta se caracterizan por aumento a la susceptibilidad de fracturas ("huesos frágiles"), pero hay una heterogeneidad fenotípica considerable, aun dentro de los subtipos individuales. Aproximadamente 25% de los casos de osteogénesis imperfecta tipos I o IV representan nuevas mutaciones; en los demás, el historial y el examen de otros miembros de la familia revelan datos compatibles con herencia autosómica dominante. El tipo II también se transmite como rasgo autosómico dominante, aunque el tipo III a veces puede transmitirse en forma autosómica recesiva. El tipo II, que es la forma más grave, casi siempre ocurre como resultado de una mutación dominante esporádica.
- B. La osteogénesis imperfecta tipo II se presenta desde el nacimiento (incluso en el útero) con múltiples fracturas y deformidades óseas, lo que produce la muerte durante la lactancia; por esta razón no es probable encontrarla en un niño de cuatro años de edad. El tipo III se presenta al momento del nacimiento o al principio de la lactancia con fracturas múltiples, a menudo prenatales, y deformidades óseas progresivas. La ausencia de fracturas prenatales y deformidades tempranas en este paciente es muy sugestiva de osteogénesis imperfecta tipos I o IV. Por lo general, estas personas presentan una o varias fracturas de los huesos largos en la infancia temprana como respuesta a traumatismos mínimos o nulos, tal como se en este caso. Los tipos I y IV de la enfermedad se distinguen por su gravedad clínica y el tinte en las escleróticas. El tipo I tiende a ser menos grave, con 10 a 20 fracturas durante la infancia, además de talla baja, aunque con poca o ninguna deformidad. En estos pacientes las es-

cleróticas tienden a ser azules. Las personas con osteogénesis imperfecta tipo IV suelen presentar más fracturas, lo que ocasiona que la talla sea muy baja y haya deformidades que van de leves a moderadas. Sus escleróticas son normales o de color gris.

- C. En pacientes con osteogénesis imperfecta tipo I, la incidencia de fracturas disminuye después de la pubertad y las principales características en la edad adulta son la talla baja, pérdida auditiva de tipo conductivo y a veces dentinogénesis imperfecta (formación defectuosa de la dentina durante el desarrollo dental).
- D. El defecto fundamental en la mayoría de las personas con osteogénesis imperfecta tipo I es la síntesis reducida de la colágena tipo I que se debe a mutaciones de pérdida de la función en *COL1A1*. Algunos defectos moleculares potenciales son causantes de las mutaciones en *COL1A1* en la osteogénesis imperfecta tipo I, incluyendo alteraciones en una región regulatoria que ocasiona la reducción de la transcripción, empalmado anormalidades que producen valores reducidos de la condición estable del RNA y supresión de todo el gen *COL1A1*. Sin embargo, en muchos casos, el defecto subyacente es un solo cambio del par de bases que crea un codón límite prematuro (también conocido como "mutación sin sentido") en los exones 6 a 49. En un proceso conocido como "descomposición mediada por terminación", los precursores del mRNA parcialmente sintetizados que llevan el codón terminador, son reconocidos y degradados por la célula. Cada una de estas mutaciones origina un mRNA muy reducido (pérdida de la función parcial) o no (pérdida completa de la función). Debido a que el alelo *COL1A1* no mutante continua produciendo mRNA a cifras normales (es decir no hay compensación de dosis), la heterocigosidad para una mutación de pérdida completa de la función origina una reducción de 50% en la cifra total de la síntesis de mRNA  $\alpha 1(I)$ , en tanto que la heterocigosidad para una mutación de pérdida de la función parcial

causa una reducción severa menor. Una concentración reducida de las cadenas de pro $\alpha$ 1(I) limita la producción de procolágeno tipo I, que produce una cantidad reducida de colágeno tipo I estructuralmente normal y un exceso de cadenas pro $\alpha$ 2(I) sin reunir, que son degradadas dentro de la célula. Esto finalmente genera huesos frágiles.

## CASO 2

A. El retraso mental asociado a X frágil es un síndrome causado por una mutación genética en el cromosoma X. La mutación ocasiona una falla de condensación en la región entre las bandas Xq27 y Xq28 durante la metafase, lo que aumenta la "fragilidad" de la región. La mutación aparece como amplificación de una repetición (CGG)<sub>n</sub> dentro de la región no traducida de un gen llamado *FMR1*. El gen *FMR1* codifica para una proteína de unión con RNA llamada FMR1. Sin embargo, en las personas afectadas la amplificación del gen conduce a la metilación de un área conocida como isla CpG, localizada en Xq27.3. Esta metilación previene la expresión de la proteína FMR1.

En condiciones normales, la proteína FMR1 se expresa en el cerebro y los testículos. Esta proteína se parece a un grupo de proteínas llamadas hnRNP (proteínas de unión con RNA nucleares heterogéneas), que funcionan en el procesamiento o transporte de los precursores del mRNA. Se considera que la proteína FMR1 tiene una participación general en el metabolismo celular del RNA nuclear, pero sólo en los tejidos en los que se expresa en forma primaria, como el SNC y los testículos. Esto explicaría, en parte, los síntomas de retraso mental y crecimiento testicular. Se desconoce la razón por la que la ausencia de la expresión de *FMR1* ocasiona laxitud articular, hiperextensibilidad y anomalías faciales.

B. El retraso mental asociado a X frágil es una enfermedad ligada con X. Dado que un varón hereda el cromosoma X de su madre, está claro que ella es la portadora de la mutación.

La madre y abuelos del niño no presentan el fenotipo de retraso mental asociado a X frágil por los procesos de premutación e impronta paterna. Como se mencionó, la mutación de X frágil se asocia con amplificación de un segmento de DNA que contiene la secuencia (CGG)<sub>n</sub>. Este segmento es de longitud muy variable. En personas que no están afectadas ni son portadoras no afectadas, el número de repeticiones casi siempre es menor de 50. En los varones con la mutación y las mujeres portadoras, el número de repeticiones está por lo común entre 70 y 100. Los alelos con 55 o más repeticiones son inestables y a menudo exhiben expansión después de la transmisión materna; estas personas casi siempre se consideran portadores de la premutación. No presentan las alteraciones fenotípicas, pero las regiones son inestables y cuando se transmiten de una generación a otra sufren amplificación hasta la mutación completa. Aunque

los portadores de la premutación no desarrollan un síndrome FMR, los estudios recientes indican que los portadores de premutación femeninos exhiben 20% de incidencia de insuficiencia ovárica prematura, en tanto que los portadores de premutación masculinos no tienen aumento de riesgo del síndrome de temblor-ataxia. En ambos casos, el mecanismo tal vez se pueda explicar por la expansión somática de la premutación. Las mutaciones completas que se observan en todos los individuos afectados siempre tienen más de 200 amplificaciones.

El factor determinante más importante que determina que un alelo con premutación sea sujeto de amplificación es el sexo del progenitor que transmite el alelo de premutación. Un alelo con premutación transmitido por la madre se expande a la mutación completa con una probabilidad proporcional a la longitud de la premutación. Por el contrario, el alelo con premutación transmitido por un varón rara vez se expande hasta la mutación completa, sin importar la longitud de la premutación. Este proceso se conoce como impronta de los padres. Por tanto, es probable que la madre y el abuelo del niño sean portadores de un alelo de premutación y por ello no estén afectados, pero este gen se amplificó hasta la mutación completa cuando se transmitió al niño.

C. La probabilidad de que el nonato esté afectado depende de su género. Si es un varón, la probabilidad de que sufra la mutación es cercana a 80%, mientras que si es mujer la probabilidad es sólo de 32%.

## CASO 3

A. El síndrome de Down aparece aproximadamente 1 vez por cada 700 neonatos vivos. Los rasgos frecuentes incluyen retardo en el desarrollo, retardo en el crecimiento, cardiopatía congénita (50%), inmunodeficiencia y rasgos faciales y dismórficos característicos mayores y menores. Estos rasgos incluyen fisuras palpebrales con inclinación hacia arriba (82%), exceso de piel en la parte posterior del cuello (81%), braquicefalia (75%), hiperextensibilidad articular (75%), puente nasal plano (68%), epicanto (59%), orejas pequeñas (50%) y arrugas palmares transversales (53%).

B. Existen dos anomalías genéticas mayores asociadas con el síndrome de Down. La alteración más frecuente ocurre en niños de padres con cariotipos normales. Se debe a la falta de disyunción del cromosoma 21 durante la separación meiótica, lo que origina un cromosoma 21 adicional o trisomía 21, con 47 cromosomas en el cariotipo. La otra posibilidad es el síndrome de Down ocasionado por el rearme del DNA, que origina la fusión del cromosoma 21 con otro cromosoma acrocéntrico mediante el centrómero. Este cromosoma anormal se llama cromosoma por translocación robertsoniana. A diferencia de las personas con trisomía 21, estos individuos tienen 46 cromosomas en el cariotipo. En algunas ocasiones, este tipo de

translocación puede heredarse de uno de los padres que es portador.

Ambas anomalías genéticas producen un aumento de 50% en la dosis genética de casi todos los genes del cromosoma 21. En otras palabras, en el síndrome de Down existe alrededor de 150% de la cantidad normal de proteína producida por todos o casi todos los genes del cromosoma 21. Los genes con una participación demostrada en el fenotipo del síndrome incluyen al gen que codifica para la proteína amiloide encontrada en las placas seniles de la enfermedad de Alzheimer y al gen que codifica la forma citoplásmica de la dismutasa de superóxido, la cual tiene una participación importante en el metabolismo de los radicales libres.

- C. No se sabe por qué la edad materna avanzada se asocia a un mayor riesgo de síndrome de Down. Una teoría sugiere que las anomalías bioquímicas afectan la capacidad de los cromosomas apareados para separarse, y que estas anomalías se acumulan con el tiempo. Como en las mujeres el desarrollo de las células germinales se completa antes del nacimiento, estas anomalías bioquímicas pueden acumularse dentro de los óvulos conforme la madre envejece, lo que aumenta la probabilidad de una falta de disyunción. Otra hipótesis sugiere que hay cambios estructurales, hormonales e inmunológicos en el útero conforme la mujer envejece, lo que produce un ambiente menos capacitado para rechazar un embrión con anomalías en el desarrollo. Por tanto, sería más probable que un útero más viejo alojara un embrión con trisomía 21 hasta el término de la gestación. Otra alternativa es que una combinación de estos y otros factores contribuyan a la relación entre la edad materna y el aumento en la incidencia de síndrome de Down.

#### CASO 4

- A. El riesgo general de fenilcetonuria es cercano a 1:10 000, aunque existe una gran variabilidad geográfica y étnica. El mayor riesgo ocurre entre los judíos yemenitas (incidencia de 1 en 5 000), mientras que los europeos del norte tienen una incidencia de 1:10 000 y los afroamericanos, de 1 en 50 000 personas.
- B. El defecto primario en la fenilcetonuria se encuentra en la fenilalanina hidroxilasa. Esta enzima es la encargada de convertir la fenilalanina en tirosina, un aminoácido no esencial. Posteriormente, la tirosina se utiliza en múltiples procesos biosintéticos, como síntesis y metabolismo de proteínas; los productos de estos procesos, el fumarato y acetoacetato, se utilizan en la gluconeogénesis. Cuando no se produce la hidroxilación de la fenilalanina, ésta se acumula y se transamina hasta la forma fenilpiruvato y luego a fenilacetato, los cuales se detectan en cantidades excesivas en la sangre y orina de personas con fenilcetonuria.
- C. Las principales manifestaciones de la fenilcetonuria son retraso mental de moderado a grave, convulsiones, retardo en el crecimiento y eccema.

Los valores elevados de fenilalanina tienen un efecto directo en la producción de energía, síntesis proteínica y homeostasis de neurotransmisores en el cerebro en desarrollo. La fenilalanina también puede inhibir el transporte de aminoácidos neutrales a través de la barrera hematoencefálica, lo que conduce a la deficiencia selectiva de aminoácidos en el líquido cefalorraquídeo. Estos efectos generales en el metabolismo del SNC originan las manifestaciones neurológicas de la fenilcetonuria.

Es probable que la hipopigmentación de la fenilcetonuria se deba al efecto inhibitorio de la fenilalanina excesiva en la producción de dopaquinona en los melanocitos, que es el paso que limita la velocidad en la producción de melanina.

La fisiopatología del eccema no se comprende bien, pero el trastorno se observa también en otros defectos metabólicos con concentraciones plasmáticas elevadas de aminoácidos de cadena ramificada.

- D. Por lo general, la fenilcetonuria se trata con restricción dietética de fenilalanina. Esta dieta inicia desde el nacimiento con una fórmula semisintética baja en fenilalanina y combinada con leche materna; las cantidades se titulan en forma empírica para obtener valores plasmáticos de fenilalanina iguales a 1 mmol/L o menores. La dieta debe continuarse de manera indefinida. Ya que este tratamiento se acompaña de defectos neuropsicológicos sutiles permanentes, los investigadores buscan otras opciones, incluyendo el tratamiento génico somático.
- E. Cuando esta niña llegue a la edad reproductiva, debe ser informada sobre los riesgos de la fenilcetonuria materna. Este síndrome se debe a la exposición *in utero* a la hiperfenilalaninemia materna y se manifiesta con microcefalia, retardo en el crecimiento, cardiopatía congénita y retardo grave en el desarrollo, sin importar el genotipo fetal. La incidencia puede reducirse con el control riguroso de las concentraciones maternas de fenilalanina, desde antes de la concepción hasta el nacimiento, para mantener valores mucho menores a los necesarios para el tratamiento posparto de las personas con fenilcetonuria.

#### CASO 5

- A. La causa más probable de las infecciones recurrentes de este niño es la enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave (EICG). Estos pacientes tienen una falta completa o casi completa de desarrollo de los componentes celulares y humorales del sistema inmunológico. La transferencia placentaria de las inmunoglobulinas maternas es insuficiente para proteger a estos niños de la infección y por eso presentan infecciones graves a edad muy temprana.
- B. La EICG es un grupo heterogéneo de trastornos genéticos y celulares, caracterizados por la maduración defectuosa de las células madre linfoides, que originan la reducción de la cantidad y función de los linfocitos B y T, e hipogammaglobulinemia. Los defectos

genéticos y celulares pueden ocurrir a muchos niveles diferentes, empezando con los receptores de la membrana de superficie, pero también incluyendo deficiencias en la transducción de la señal o en las vías bioquímicas metabólicas. Aunque los diferentes defectos moleculares pueden causar fenotipos clínicamente indistinguibles, la identificación de mutaciones específicas permite la mejor asesoría genética, el diagnóstico prenatal y la detección de portadores.

El más frecuente defecto genético es una forma de EICG ligada a X en la que el defecto de maduración está principalmente en el linaje de los linfocitos T y se debe a una mutación puntiforme en la cadena  $\gamma$  del receptor de IL-2. Esta cadena  $\gamma$  defectuosa es compartida por los receptores para IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, produciendo disfunción de todos estos receptores de citocina. La señalización defectuosa a través del receptor IL-7 parece bloquear la maduración normal de los linfocitos T. Las respuestas defectuosas de IL-2 inhiben la proliferación de células T, B, y NK, explicando los defectos inmunitarios combinados observados en los pacientes EICG.

También se han identificado varios defectos heredados de manera autosómica. Un defecto en la cadena  $\alpha$  del receptor IL-7 puede ocasionar una forma autosómica recesiva de la EICG a través de mecanismos similares a IDCGX pero con células NK intactas.

Una forma autosómica recesiva alternada de EICG es una deficiencia de ZAP-70, una cinasa de tirosina importante para la función normal de los linfocitos T. La deficiencia de esta cinasa de tirosina produce la ausencia total de linfocitos T CD8 y linfocitos T CD4 con función defectuosa pero actividad normal del linfocito B y NK. Las deficiencias de  $p56^{lck}$  y Jak3 (cinasa Janus 3) también pueden ocasionar EICG a través de una señal de transducción defectuosa;  $p56^{lck}$  es una cinasa asociada con tirosina del receptor de células T, esencial para la diferenciación, activación y proliferación de células T. Jak3 es una molécula de señalización asociada con el receptor de citocina. Por último, se han identificado pacientes defectuosos del gen de activación recombinante (*RAG-1* y *RAG-2*). Los *RAG-1* y *RAG-2* inician la recombinación de las proteínas de unión con antígenos, inmunoglobulinas y receptores de células T. Esta anomalía ocasiona deficiencias cuantitativas y cualitativas (funcionales) en los linfocitos B y T.

- C. Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con EICG muere en los primeros 1 a 2 años.

## CASO 6

- A. Las personas con inmunodeficiencia variable común (IVC) a menudo desarrollan infecciones de las vías respiratorias recurrentes, como sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía. Se pueden desarrollar bronquiectasias debido a estas infecciones recurrentes. Es posible que desarrollen malabsorción intestinal por el

crecimiento bacteriano exagerado o por infección crónica con *Giardia* en el intestino delgado.

- B. La IVC es un trastorno heterogéneo en donde la alteración inmunológica primaria es una disminución marcada en la producción de anticuerpos, con cantidades normales o bajas de células B circulantes. Lo más frecuente es que esto se deba a un defecto en la diferenciación terminal de los linfocitos B como respuesta a estímulos dependientes e independientes de linfocitos T. Sin embargo, se sabe que los defectos en el desarrollo de los linfocitos B ocurren en cualquier etapa de la maduración.

En aproximadamente 80% de los pacientes, el defecto es intrínseco a la población de linfocitos B. En el resto, varias anomalías de las células T ocasionan defectos inmunitarios con el subsecuente deterioro de la diferenciación de células B. La disfunción de los linfocitos T puede manifestarse como un aumento en la actividad de los linfocitos T supresores, descenso en la producción de citocinas, síntesis defectuosa de factores de crecimiento de linfocitos B, expresión defectuosa de los genes de citocinas en las células T, disminución en la mitogénesis de células T y deficiencia en la función de las células asesinas activadas por linfocitos.

- C. Las personas con IVC tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos autoinmunitarios y neoplasias. Los padecimientos autoinmunitarios más frecuentes en presencia de IVC incluyen púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica y artritis simétrica seronegativa. Las neoplasias asociadas con la IVC incluyen linfomas, carcinoma gástrico y cánceres cutáneos.
- D. El tratamiento es principalmente sintomático, junto con reposición de inmunoglobulina mediante infusiones mensuales de IgIV.

## CASO 7

- A. La neumonía por neumocistis se observa a menudo en el SIDA. Siempre que se sospeche el diagnóstico de neumonía por *P. jiroveci* debe obtenerse una prueba de anticuerpos contra VIH-1.
- B. El SIDA es la consecuencia de la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1), que es un retrovirus, que infecta múltiples líneas de las células, incluyendo linfocitos, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Con la infección por VIH, hay una reducción absoluta de linfocitos T CD4, una deficiencia acompañante en la función de los linfocitos T CD4, y un aumento asociado en los linfocitos T citotóxicos CD8 (CTL). Además de los defectos inmunitarios mediados por células, la función del linfocito B está alterada, de manera que muchos individuos infectados tienen hipergammaglobulinemia marcada, pero respuestas de anticuerpo específicas dañadas. La inmunosupresión resultante predispone a los pacientes a la constelación de infecciones oportunistas que caracterizan al SIDA.



La pérdida de células CD4 que se observa en la infección por VIH es resultado de múltiples mecanismos que incluyen: destrucción autoinmunitaria; 2) infección y destrucción viral directa; 3) fusión y formación de células gigantes multinucleadas; 4) toxicidad de las proteínas virales contra los linfocitos CD4 y precursores hematopoyéticos, y 5) apoptosis (muerte celular programada).

- C. Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH y el SIDA son consecuencia directa de la inmunosupresión grave y progresiva, y pueden relacionarse con la magnitud de la destrucción de células CD4. La infección por VIH puede presentarse como un síndrome febril agudo y autolimitado. A menudo éste va seguido por un largo periodo asintomático, a veces acompañado de linfadenopatía generalizada. El tiempo de evolución de la enfermedad es variable, y la mayoría de las personas permanecen asintomáticas durante 5 a 10 años. Cerca de 70% de los individuos infectados con VIH desarrollan SIDA después de 10 años de la infección. Aproximadamente 10% de los infectados manifiestan evolución rápida a SIDA dentro de los cinco años siguientes después de la infección. Una minoría de personas son "no progresores de tiempo prolongado". Los factores genéticos, albergan respuestas inmunitarias citotóxicas, y la carga viral y la virulencia parecen impactar la susceptibilidad a infección y las cifras de evolución de la enfermedad.

Conforme disminuye la cuenta de CD4, aumenta la incidencia de infección. Cuando la cifra está entre 200 y 500/ $\mu$ L, los pacientes tienen un riesgo alto de infecciones bacterianas, incluida la neumonía y la sinusitis. Conforme continúa el descenso en la cuenta de CD4, casi siempre por debajo de 250/ $\mu$ L, tienen un riesgo alto de infecciones oportunistas, como neumonía por neumocistis, candidiasis, toxoplasmosis, meningitis criptocócica, retinitis por citomegalovirus (CMV) e infección por complejo *Mycobacterium avium*. Las personas infectadas con VIH también tienen mayor riesgo de ciertos tumores malignos, como sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del SNC, carcinoma cervical invasivo y carcinoma anal de células escamosas. Otras manifestaciones del SIDA incluyen complejo de demencia por SIDA, neuropatía periférica, artritis monoarticular y poliarticular, fiebres inexplicables y pérdida de peso.

## CASO 8

- A. La presentación de este paciente es característica de endocarditis infecciosa sin tratamiento, que es una infección del interior del corazón, casi siempre de las válvulas. El factor predisponente más frecuente es la anomalía valvular por cardiopatía reumática, prolapso de la válvula mitral con soplo audible, cardiopatía congénita, una válvula prostética o endocarditis previa. El consumo de drogas por vía intravenosa es un factor significativo de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. El antecedente de una enfermedad in-

fantil considerable después de un episodio de faringitis sugiere la posibilidad de cardiopatía reumática.

- B. Los agentes infecciosos causales más frecuentes de la endocarditis valvular son las bacterias grampositivas, como estreptococos viridans, *S. aureus* y enterococos. Dado el antecedente reciente de procedimiento dental, el patógeno más probable en este paciente es el estreptococo viridans, que es parte normal de la flora bucal que se puede volver sangre contaminada transitoriamente después de un trabajo dental.
- C. Los factores hemodinámicos que predisponen al desarrollo de endocarditis incluyen: 1) una corriente en chorro de alta velocidad que produce flujo turbulento de regreso; 2) flujo de una cámara de alta presión a otra de baja presión, y 3) un orificio comparativamente estrecho que separa ambas cámaras y crea un gradiente de presión. Las lesiones de la endocarditis tienden a formarse en la superficie valvular en la cámara cardiaca con menor presión. El endotelio dañado predisposto de una válvula anormal, o el endocardio dañado por la corriente de chorro, favorece el depósito de fibrina y plaquetas, con lo que se forman vegetaciones estériles. Cuando se produce bacteriemia, como sucede después de un procedimiento dental, los microorganismos pueden depositarse en estas vegetaciones estériles (figura 4-5). Una vez infectadas, continúa el crecimiento de las lesiones mediante el depósito adicional de plaquetas y fibrina. Estas vegetaciones actúan como un refugio alejado de los mecanismos de defensa del huésped, tales como la fagocitosis y la lisis mediada por el complemento. Es por esta razón que se necesita administración prolongada de antibióticos bactericidas y posibles intervenciones quirúrgicas para lograr la curación.
- D. Las pápulas dolorosas que se encuentran en los pulpejos de los manos y pies de este varón son nódulos de Osler. Se cree que se originan por el depósito de complejos inmunitarios en la piel. Se piensa que las máculas hemorrágicas indoloras (lesiones de Janeway) y las hemorragias en astilla son resultado de la microembolización de las vegetaciones cardiacas.
- E. Además de los síntomas descritos en este varón (fiebre, escalofrío, transpiración nocturna, malestar, manchas de Roth, lesiones de Janeway, hemorragias en astilla y nódulos de Osler), los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentar alteraciones en múltiples sistemas, como cefalea, dolor en la espalda, síntomas neurológicos focales, disnea, edema pulmonar, dolor precordial, tos, disminución en el gasto urinario, hematuria, dolor en el flanco, dolor abdominal y otros. Los síntomas y signos reflejan: 1) cambios hemodinámicos por el daño valvular, 2) daño en órganos terminales por embolias sépticas (la endocarditis derecha causa embolia pulmonar; la del lado izquierdo causa embolias en el cerebro, bazo, riñones, tubo digestivo y extremidades), 3) depósito de complejos inmunitarios que causan glomerulonefritis aguda, y 4) bacteriemia persistente con siembra distal de la infección, lo que ocasiona el desarrollo de abscesos.

Por lo general, la muerte se debe al colapso hemodinámico después de la rotura de la aorta o valvas mitrales, o a la embolia séptica en el SNC, lo que origina un absceso cerebral o aneurismas micóticos con la hemorragia intracraneana consecuente. Los factores de riesgo para un resultado mortal incluyen implicación cardíaca izquierda, causas bacterianas diferentes a *S. viridans*, comorbilidades médicas, complicaciones de endocarditis (insuficiencia cardíaca congestiva), absceso del anillo de la válvula o enfermedad embólica), y, en un estudio, manejo médico sin cirugía valvular.

## CASO 9

- A. El diagnóstico más probable en este paciente es meningitis. La agudeza y gravedad de la presentación son muy consistentes con una causa bacteriana piógena, aunque deben considerarse también las causas virales, micobacterianas y micóticas. En los adultos, los patógenos bacterianos más probables son *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. En los recién nacidos menores de tres meses de edad, los patógenos más frecuentes son aquellos a los que el infante estuvo expuesto en el conducto genital materno, incluidos *E. coli* y otros bacilos gramnegativos, estreptococos del grupo B u otros y *L. monocytogenes*. Entre los 3 meses y 15 años de edad, las causas más frecuentes son *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. Aunque antes se consideraba la causa más frecuente de meningitis en este grupo de edad, *H. influenzae* es ahora principalmente una preocupación en el niño no inmunizado.
- B. La mayor parte de casos de meningitis bacteriana inicia con la colonización de la nasofaringe del huésped (figura 4-7, parte A). Luego se produce la invasión local del epitelio de la mucosa con bacteriemia ulterior (figura 4-7, parte B). Después se produce la lesión celular en el endotelio cerebral y aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que facilita la invasión meníngea (figura 4-7, parte C). La respuesta inflamatoria resultante en el espacio subaracnoideo causa edema cerebral, vasculitis e infarto, lo que finalmente conduce a la disminución en el flujo del líquido cefalorraquídeo, hidrocefalia, agravación del edema cerebral, aumento en la presión intracraneana y disminución en el flujo sanguíneo cerebral (figura 4-8).

Las bacterias causantes de la meningitis tienen varias características que facilitan los pasos antes mencionados. La colonización nasal se favorece por las vellosidades en la superficie bacteriana de *N. meningitidis*, que le ayudan a adherirse a la mucosa. *N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* también producen proteasas IgA que separan la IgA, el anticuerpo que comúnmente inhibe la adhesión de patógenos a la superficie mucosa. Después de separar el anticuerpo, las bacterias pueden evadir este importante mecanismo de defensa del huésped. Además,

*N. meningitidis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae* a menudo están encapsuladas, lo que favorece la colonización nasofaríngea y la invasión sistémica. La cápsula inhibe la fagocitosis por parte de los neutrófilos y resiste la actividad bactericida mediada por la vía clásica del complemento, lo que intensifica la supervivencia y replicación bacterianas.

Aún no queda claro cómo logran ingresar las bacterias al SNC. Se cree que las células del plexo coroideo pueden contener receptores para ellas, lo que facilita el movimiento hacia el espacio subaracnoideo. Una vez que la bacteria patógena está en dicho espacio, los mecanismos de defensa del huésped son insuficientes para controlar la infección. Los componentes superficiales subcapsulares de la bacteria, como la pared celular y los lipopolisacáridos, inducen una respuesta inflamatoria intensa mediada por IL-1, IL-6, matriz de metalo proteinasas y TNF. A pesar de la inducción de esta respuesta inflamatoria y la leucocitosis, hay una falta relativa de osonización y actividad bactericida, por lo que las bacterias no pueden eliminarse del líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, la respuesta inflamatoria del huésped con liberación de citosina y enzima proteolítica, ocasiona pérdida de la integridad de la membrana, con la tumefacción celular y el edema cerebral resultantes.

- C. Es probable que el edema cerebral sea de origen vascular, citotóxico o intersticial. La causa principal del edema cerebral vascular es el aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que ocurre cuando las bacterias invaden el líquido cefalorraquídeo. El edema cerebral citotóxico se produce por la inflamación de los elementos celulares del cerebro. Esto ocurre a causa de los factores tóxicos liberados por las bacterias y neutrófilos. El edema intersticial se debe a la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo.
- D. Cualquier paciente con sospecha de meningitis bacteriana debe someterse a punción lumbar urgente con tinción de Gram y cultivo del líquido cefalorraquídeo. Si hay duda sobre la posibilidad de algún problema neurológico focal, como puede ocurrir con un absceso o en caso de aumento en la presión intracraneana, puede solicitarse TC o IRM del cerebro antes de la punción lumbar.

Debe iniciarse la administración de antibióticos de inmediato, sin esperar por el estudio de imagenología o la punción lumbar si se anticipa el retraso en esos procedimientos. La importancia de la respuesta inmunitaria al desencadenar el edema cerebral ha ocasionado que los investigadores estudien la participación de los medicamentos adyuvantes antiinflamatorios para la meningitis bacteriana. El uso de corticosteroides ha mostrado disminuir el riesgo de pérdida auditiva sensorioneural entre los niños con meningitis por *H. influenzae* y la mortalidad entre los adultos con meningitis neumocócica; sin embargo, las indicaciones clínicas para el uso de esteroides en la meningitis permanecen controversiales.

## CASO 10

- A. El paciente descrito en este caso tiene una infección moderadamente severa y un diagnóstico subyacente de EPOC, que requiere hospitalización pero no admisión en la UCI. Los patógenos más probables son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Otros patógenos potenciales incluyen *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* y virus respiratorios (cuadros 4-8 y 4-9). También se deben considerar tuberculosis y hongos, aunque éstos son menos probables en este paciente con una presentación tan aguda. Los anaerobios también son improbables sin antecedentes de abuso de sustancias o estado mental depresivo reciente. Si este paciente requirió admisión en la UCI, son mucho menos posibles los patógenos atípicos, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, y se deben añadir *S. aureus* y *P. aeruginosa* al diagnóstico diferencial, en particular si el paciente ha sido hospitalizado recientemente.
- B. Los patógenos pulmonares llegan a los pulmones por alguna de cuatro vías: 1) inhalación, 2) aspiración del contenido de las vías respiratorias superiores, 3) diseminación por la superficie mucosa y 4) diseminación hematógena.
- C. Los mecanismos de defensa antimicrobiana pulmonares (figura 4-9) incluyen los siguientes: 1) filtración aerodinámica mediante el sometimiento del aire entrante a la turbulencia en la cavidad nasal con un cambio súbito de dirección de la corriente de aire cuando pasa por la faringe y el árbol traqueobronquial; 2) reflejo tusígeno para eliminar el material aspirado, exceso de secreciones y cuerpos extraños; 3) sistema de transporte mucociliar que mueve la capa mucosa hacia arriba, a la faringe; 4) células fagocíticas, que incluyen macrófagos alveolares y PMN, además de las respuestas inmunológicas humorales y celulares, que ayudan a eliminar los patógenos, y 5) secreciones pulmonares que contienen factor tensoactivo, lisozima y proteínas de unión con hierro, que participan también en la destrucción de las bacterias.
- D. Los factores de riesgo frecuentes del huésped incluyen los siguientes: 1) estado de compromiso inmunológico que ocasiona disfunción inmunitaria y mayor riesgo de infección; 2) enfermedad pulmonar crónica que reduce la limpieza mucociliar; 3) alcoholismo u otra reducción del nivel de conciencia, que aumenta el riesgo de aspiración; 4) abuso de drogas inyectadas, lo cual aumenta el riesgo de diseminación hematógena de patógenos; 5) exposición ambiental o animal que permite la inhalación de patógenos específicos; 6) residencia en una institución, que se asocia con el riesgo de pequeñas aspiraciones y exposición mediante la instrumentación (catéteres e intubación), y 7) infección reciente con influenza, lo que daña el epitelio respiratorio, produce disfunción ciliar e inhibe a los PMN. Este paciente tiene antecedente de enfermedad pulmonar crónica, lo que aumenta su riesgo de neumonía, y su función inmunológica está comprometida por el uso de corticosteroides para EPOC.

## CASO 11

- A. Existen tres modos principales de transmisión de los patógenos que causan la diarrea infecciosa. Los patógenos como *Vibrio cholerae* se transmiten en el agua de alguna fuente contaminada. Varios patógenos, incluyendo *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*, se transmiten por alimentos contaminados. Por último, algunos patógenos como *Shigella* y *Rotavirus* se transmiten de persona a persona, por lo que a menudo se observan en instituciones, como centros de atención infantil.
- B. La descripción de la diarrea de este paciente como profusa y acuosa sugiere que el sitio de infección es el intestino delgado. En el intestino delgado se transportan cantidades importantes de líquido y electrolitos. La alteración de este proceso origina diarrea acuosa y profusa, como la que se observa en este paciente.
- C. La causa más probable de diarrea en este paciente, que regresó hace poco de México, es *E. coli* enterotóxica (ECET), la cual es la causa más común de los casos de diarrea del viajero. La diarrea se debe a la producción de dos enterotoxinas que "intoxican" a las células del intestino delgado, lo que origina la diarrea acuosa. Esta bacteria produce una enterotoxina termolábil y otra termoestable. La enterotoxina termolábil activa la adenilciclase con síntesis de cAMP, que estimula la secreción de agua y electrolitos en las células endoteliales del intestino. La toxina termoestable producida por ECET induce la activación de la guanilato ciclase, lo que también produce diarrea acuosa.

## CASO 12

- A. Los factores que contribuyen a la sepsis relacionada con la hospitalización son los instrumentos invasivos, catéteres permanentes, procedimientos quirúrgicos extensos y el aumento en la cantidad de pacientes inmunocomprometidos.
- B. La sepsis se inicia generalmente con una infección localizada. Las bacterias pueden entonces invadir el torrente sanguíneo en forma directa (ocasionando bacteriemia y cultivos sanguíneos positivos) o pueden proliferar de manera local y liberar toxinas dentro del torrente sanguíneo. Las bacterias gramnegativas contienen una endotoxina, el componente lipídico A del complejo lipopolisacárido-fosfolípido-proteína presente en la parte externa de la membrana celular. La endotoxina activa la cascada de coagulación, el sistema del complemento y el sistema de la cinina, así como la liberación de varios mediadores del huésped, tales como las citocinas, factor activador de las plaquetas, endorfinas, factor relajante derivado del endotelio, metabolitos del ácido araquidónico, factores depresores del miocardio, óxido nítrico y otros. En tanto persiste la sepsis, la inmunosupresión del huésped tiene una participación crítica. Los estímulos específicos como microorganismos, inoculación y sitio

- de infección estimulan las células CD4 para secretar citocinas con propiedades inflamatorias (célula T colaboradora tipo 1) o antiinflamatorias (célula T colaboradora tipo 2) (figura 4-11). Entre los pacientes que mueren por sepsis, hay una pérdida importante de células esenciales para la respuesta inmunitaria adaptadora (linfocitos B, células T CD4, células dendríticas). Se piensa que la apoptosis tiene una función importante en la disminución de estas líneas de células, y que regula hacia abajo las células inmunitarias supervivientes.
- C. El hallazgo hemodinámico común en la sepsis es un estado circulatorio hiperdinámico, descrito como choque distributivo para enfatizar la mala distribución del flujo sanguíneo a los diversos tejidos. La liberación de sustancias vasoactivas (incluyendo el óxido nítrico) origina la pérdida de los mecanismos normales de la autorregulación vascular, produciendo desequilibrios en el flujo sanguíneo con derivaciones y relativa hipoperfusión de algunos órganos. También hay depresión miocárdica, con disminución en la fracción de expulsión ventricular derecha e izquierda, y aumento en los volúmenes al final de la diástole y al final de la sístole. Esta depresión miocárdica se ha atribuido a los efectos tóxicos directos del óxido nítrico, TNF- $\alpha$  e IL-1. Es posible que haya hipotensión refractaria, que ocasiona hipoperfusión y lesión de órganos terminales.
- D. La insuficiencia orgánica se debe a una combinación de la disminución de la perfusión y la lesión microvascular inducidas por las respuestas inflamatorias locales y sistémicas a la infección. La mala distribución del flujo sanguíneo es acentuada por la deformalidad dañada de los eritrocitos, con obstrucción microvascular. La agregación de neutrófilos y plaquetas también puede reducir el flujo sanguíneo. La desmarginación de los neutrófilos del endotelio vascular ocasiona la liberación adicional de los mediadores inflamatorios y la subsecuente migración de neutrófilos dentro de los tejidos. Los componentes del sistema de complemento se activan, atraen más neutrófilos y liberan localmente sustancias activas como prostaglandinas y leucotrienos. El resultado neto de estos cambios es el colapso microvascular y finalmente, la insuficiencia orgánica.
- E. El resultado en la sepsis depende de la cantidad de órganos con insuficiencia, con un índice de mortalidad de 70% en los pacientes que desarrollan insuficiencia de tres o más sistemas orgánicos.
- ducen cambios fenotípicos que evolucionan hasta la neoplasia.
- B. Dos principales líneas de evidencia apoyan el modelo de alteraciones genéticas por pasos en el cáncer de colon: 1) se refiere a que se sabe que los síndromes de cáncer de colon familiar provienen de mutaciones en las líneas germinales, lo que implica una causa genómica. La poliposis adenomatosa familiar es resultado de una mutación en el gen *APC*, mientras que el carcinoma colorrectal hereditario sin poliposis se asocia con mutaciones en los genes de reparación de DNA *hMSH2* y *hMLH1*; 2) se sabe que varios factores relacionados con un mayor riesgo de cáncer de colon son carcinógenos. Las sustancias derivadas de la flora bacteriana del colon, alimentos o metabolitos endógenos tienen capacidad mutagénica. Los valores de estas sustancias pueden reducirse con una dieta baja en grasas y rica en fibra. Los estudios epidemiológicos sugieren que este cambio en la dieta puede disminuir el riesgo de cáncer de colon.
- C. El defecto molecular más temprano en la patogénesis del cáncer de colon es la adquisición de mutaciones somáticas en el gen *APC* en la mucosa colónica normal. Este defecto causa la regulación anormal de la  $\beta$  catenina, que ocasiona proliferación anormal de células y los pasos iniciales en la formación de tumor. Los defectos subsecuentes en la vía de señalización de TGF- $\beta$  inactivan esta importante vía inhibidora del crecimiento y ocasionan proliferación mucosa adicional del tumor y desarrollo de pequeños adenomas. La activación mutacional del gen *K-ras* lleva a la activación constitutiva de una importante vía de señalización proliferativa y es común en estas etapas. Aumenta además el potencial proliferativo de las células tumorales adenomatosas. Es común la delección o pérdida de expresión del gen *DCC* en la evolución a cánceres de colon. La proteína *DCC* es una proteína transmembrana de la superfamilia de la inmunoglobulina y puede ser un receptor para algunas moléculas extracelulares que guían el crecimiento celular o la apoptosis. La inactivación mutacional de *p53* también es un paso común observado en el desarrollo de cáncer de colon invasivo, observado en los adenomas tardíos y en los cánceres invasivos tempranos, y ocasiona la pérdida de un importante control del ciclo celular y la incapacidad para activar las vías apoptóticas dependientes de *p53*. Paralelo a estas anomalías secuenciales en la regulación de la proliferación celular, los cánceres de colon también adquieren defectos en los mecanismos que protegen la estabilidad genómica. Éstos generalmente abarcan las mutaciones en los genes de reparación desiguales o en los genes que impiden la inestabilidad cromosómica, incluyendo *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* y *PMS2*. Las mutaciones de las líneas germinales en estos genes causan el síndrome hereditario de cáncer colorrectal no poliposo. Los cánceres de colon no hereditarios desarrollan inestabilidad genómica a través de defectos en la inestabilidad cromosómica de los genes (*INC*). Los defectos en estos genes ocasionan la ga-

### CASO 13

- A. Se cree que los adenomas se relacionan con el carcinoma colorrectal a través de las alteraciones genéticas por pasos (o golpes) con adenomas que representan una lesión precancerosa que al final puede evolucionar a cáncer. Se cree que las alteraciones genéticas por pasos, incluyendo tanto la activación del oncogén como la inactivación del gen supresor de tumor, pro-

nancia o pérdida de grandes segmentos o de segmentos enteros de cromosomas durante la replicación, lo que ocasiona aneuploidia.

- D. En las etapas iniciales de la displasia, las alteraciones en la estructura dan origen a la formación de nuevos vasos sanguíneos frágiles y a la destrucción de los vasos ya existentes. A menudo, estos cambios ocurren antes de la invasión de la membrana basal y, por lo tanto, antes de la evolución a la formación del cáncer verdadero. Estos vasos frágiles pueden ocasionar hemorragias microscópicas, lo cual se demuestra mediante la prueba de sangre oculta en heces, que es una herramienta importante para la detección temprana de lesiones del colon precancerosas y cancerosas.

### CASO 14

- A. El cáncer testicular surge de los elementos germinales en los testículos. Las células germinales dan origen a los espermatozoides, por lo que en teoría conservan la capacidad para diferenciarse en cualquier tipo celular. La naturaleza pluripotencial de estas células se demuestra con la producción de teratomas maduros. Muchas veces, estos tumores benignos contienen elementos maduros de las tres capas germinales, incluyendo el pelo y los dientes.
- B. Durante la embriogénesis temprana, el epitelio germinal migra a lo largo de la línea media del embrión. Esta migración es seguida por la formación de la cresta urogenital y finalmente por la agregación de las células germinales para formar los testículos u ovarios. El patrón de migración del epitelio germinal predice la localización de las neoplasias testiculares extragonadales. Estos tumores se encuentran en el eje medial de la parte inferior del cráneo, mediastino y retroperitoneo.
- C. Se pueden seguir las concentraciones séricas de las proteínas expresadas durante el desarrollo embrionario o trofoblástico para vigilar la evolución del tumor y su respuesta al tratamiento. Estas proteínas incluyen la  $\alpha$  fetoproteína y la gonadotropina coriónica humana.
- focitos maduros, incluyendo los marcadores de superficie como las inmunoglobulinas, en el caso de los linfocitos B. Por lo general, su evolución clínica es más favorable y se caracterizan por una velocidad de crecimiento baja. Sin embargo, aunque resulte paradójico estos linfomas tienden a presentarse en una etapa más avanzada, como en este caso.
- C. Los linfomas foliculares se originan de los linfoblastos de la línea celular B. Las anomalías cromosómicas frecuentes incluyen translocaciones del cromosoma 14, incluyendo t(14;18), t(11;14) y t(14;19). La translocación t(14;18) se produce por un gen de fusión conocido como IgH; *bcl-2*, que yuxtapone al intensificador de la cadena pesada de la inmunoglobulina del cromosoma 14 frente al gen *bcl-2* del cromosoma 18. Esto origina una mayor expresión de una proteína mitocondrial interna codificada por *bcl-2*, la cual inhibe el proceso natural de la muerte celular: la apoptosis. Esta es necesaria para eliminar ciertas clonas de linfocitos cuya función no es necesaria. Es probable que la inhibición de este proceso contribuya a la proliferación de las células del linfoma.
- D. La fiebre y pérdida de peso de este paciente se conocen como síntomas B. Se cree que están mediados por diversas citocinas producidas por las células del linfoma, o que ocurren como reacción de las células inmunitarias normales al linfoma. Dos citocinas implicadas a menudo en este proceso son IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa.

### CASO 16

- A. La causa más probable de anemia en este paciente es la deficiencia de hierro, la cual es la forma más frecuente de anemia. En los países desarrollados, casi siempre es resultado de la pérdida de hierro, por lo general a través de hemorragia. En los varones y mujeres posmenopáusicas, la forma más usual de perder sangre es por el tubo digestivo. En las mujeres premenopáusicas, el flujo menstrual es la principal causa de deficiencia de hierro.

En este paciente, no hay síntomas de hemorragia significativa en el tubo digestivo, tal como se manifestaría por sangre (hematoquecia) o sangre metabolizada (melena, usualmente descrita como heces de color oscuro) en las heces, además de que no tiene molestias digestivas. Esto reduce la probabilidad de algún trastorno gastrointestinal benigno como una úlcera péptica, malformaciones arteriovenosas y angiodisplasias. No tiene síntomas de enfermedad intestinal inflamatoria, como diarrea o dolor abdominal. Por tanto, surge la preocupación por un posible tumor maligno, en particular cáncer de colon.

### CASO 15

- A. La teoría de que la estimulación o modulación inmunitaria crónica puede tener importancia en la formación del linfoma se apoya con varias observaciones. La inmunosupresión iatrogénica, como la que se observa en este paciente y en otros que recibieron trasplantes, aumenta el riesgo de linfoma de células B, posiblemente relacionado con la infección por el virus de Epstein-Barr. También se observa un mayor riesgo de linfoma en otros pacientes inmunosuprimidos, como aquellos con SIDA o enfermedades autoinmunitarias.
- B. En este paciente se diagnosticó un linfoma folicular de células divididas, un linfoma bien diferenciado o de grado bajo. Los linfomas de grado bajo conservan la morfología y patrones de expresión génica de los lin-
- B. La pérdida sanguínea produce anemia por la reducción en la síntesis del hem. Con la pérdida de sangre viene la pérdida de hierro (el ion central en la molécula transportadora de oxígeno, hem). Cuando hay deficiencia de hierro, se interrumpe el paso final en la síntesis de la molécula hem, durante la cual se inserta

el hierro ferroso en la protoporfirina IX, esto da lugar a la síntesis inadecuada del hem. La biosíntesis de globina se inhibe por la deficiencia del hem a través de un inhibidor de traslación regulado por hem (HRI). La actividad elevada del HRI (un resultado de la deficiencia del hem) inhibe un factor clave de iniciación de transcripción para la síntesis del hem, eIF2. De este modo, hay menos hem y menos cadenas de globina disponibles en cada precursor de eritrocitos. Esto causa anemia directamente, una disminución en la concentración de hemoglobina de la sangre.

C. Como este varón tiene síntomas, es probable que el frotis de sangre periférica presente anomalías importantes. Conforme cae la concentración de hemoglobina de los eritrocitos individuales, las células adquieren la apariencia clásica de los eritrocitos microcíticos (pequeños), hipocrómicos (pálidos). También es probable que haya anisocitosis (variación en el tamaño) y poiquilocitosis (variación en la forma), con células blanco. Estas últimas se forman por el exceso relativo de membrana eritrocitaria con respecto a la cantidad de hemoglobina dentro de la célula, lo que produce el "abultamiento" de la membrana en el centro.

D. Pueden solicitarse pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico. La prueba que se solicita más a menudo es la concentración sérica de ferritina, que cuando es baja diagnóstica deficiencia de hierro. Sin embargo, los resultados pueden ser confusos en caso de inflamación aguda o crónica, o en presencia de alguna enfermedad grave. Ya que la ferritina es un reactante de fase aguda, puede elevarse en estas situaciones, lo que mostraría un nivel normal de ferritina. Los valores séricos de hierro y transferrina también pueden ser engañosos, ya que las concentraciones no sólo disminuyen en caso de anemia, sino también en muchas otras enfermedades. No obstante, en la deficiencia clásica de hierro las concentraciones casi siempre son bajas, mientras que la capacidad total de fijación de hierro (CTFH) se eleva. La proporción entre el hierro sérico y la CTFH es menor a 20% en la deficiencia de hierro sin complicaciones. El receptor de transferrina (soluble) sérica (TfR), liberado por los precursores eritroides, tiene deficiencia elevada de hierro. Una proporción elevada de TfR a ferritina puede predecir deficiencia de hierro cuando la ferritina no es diagnósticamente baja.

En ocasiones, cuando los resultados de las pruebas son engañosos, se practica una biopsia de médula ósea para examinar las reservas de hierro. En condiciones normales, este metal se almacena como ferritina en los macrófagos de la médula ósea y adquieren un color azul cuando se tiñen con azul de Prusia. El descenso en las reservas medulares de hierro en la biopsia es diagnóstico de la deficiencia de hierro. Sin embargo, es más frecuente que se utilice una prueba terapéutica con un complemento de hierro para comprobar la deficiencia en los casos complicados.

E. La fatiga, debilidad y disnea son resultado directo de una disminución en la capacidad de transporte de

oxígeno, la cual reduce el aporte de este gas a los tejidos con actividad metabólica y produce los síntomas. El paciente está pálido porque hay menos hemoglobina oxigenada por unidad de sangre, y la sangre oxigenada es roja y le da el color a la piel. La palidez también se debe al mecanismo compensatorio en el que los vasos sanguíneos superficiales se constriñen y desvían la sangre a las estructuras más vitales.

## CASO 17

A. La causa probable de la anemia de esta mujer es la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), la cual se caracteriza por anemia, glositis y alteraciones neurológicas. La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> produce anemia por los efectos en la síntesis de DNA. La cobalamina es un cofactor crucial para la síntesis de la desoxitimidina a partir de desoxiuridina. La cobalamina acepta el grupo metilo del metiltetrahidrofolato, lo que conduce a la formación de metilcobalamina y tetrahidrofolato reducido. La metilcobalamina es necesaria para la producción del aminoácido metionina a partir de homocisteína. Se requiere el tetrahidrofolato reducido como donador de un solo carbono en la síntesis de la purina. Por tanto, la deficiencia de cobalamina agota las reservas de tetrahidrofolato, lo que disminuye la producción de purina y afecta la síntesis de DNA. La alteración en la síntesis del DNA, lo cual disminuye la producción de eritrocitos. También produce cambios megaloblásticos en los eritrocitos en la médula ósea. Más tarde, estas células se destruyen en grandes cantidades por hemólisis intramedular. Ambos procesos ocasionan la anemia.

B. El frotis de sangre periférica varía según la duración de la deficiencia de cobalamina. En esta paciente se esperaría encontrar anemia megaloblástica franca por sus síntomas intensos. El frotis de sangre periférica mostraría anisocitosis y poiquilocitosis eritrocitarias significativas, así como hipersegmentación de los neutrófilos. En los casos graves, los cambios morfológicos en las células de la sangre periférica pueden ser difíciles de distinguir de los que se encuentran en la leucemia.

Otras pruebas de laboratorio que pueden solicitarse incluyen cuantificación de deshidrogenasa láctica (LDH) y de bilirrubina indirecta. Estos dos parámetros deben revisarse en la deficiencia de cobalamina, ya que reflejan la hemólisis intramedular ocasionada por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. Debe esperarse que los valores séricos de vitamina B<sub>12</sub> sean bajos. Los anticuerpos para el factor intrínseco son usualmente detectables. Las elevaciones simultáneas del ácido metilmalónico sérico y de la homocisteína sérica son muy predictivos de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Muchas veces, las diversas causas de anemia megaloblástica pueden diferenciarse con una prueba de Schilling. Esta mide la absorción oral de vitamina B<sub>12</sub> marcada con radiactividad, con y sin factor intrínseco adicional, con lo que se evalúa en forma directa el

mecanismo de la deficiencia vitamínica. Debe realizarse después de reponer las reservas de cobalamina.

- C. La anemia perniciosa se origina por la destrucción autoinmunitaria de las células parietales gástricas, las cuales producen el ácido gástrico y el factor intrínseco. La destrucción autoinmunitaria de estas células ocasiona aclorhidria (pérdida de ácido gástrico), y el ácido es necesario para la liberación de la cobalamina de los alimentos. La producción de factor intrínseco disminuye. El factor intrínseco es necesario para la absorción efectiva de cobalamina en el íleon terminal. Juntos, estos mecanismos producen la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

Hay evidencia convincente de que la destrucción de las células parietales es de naturaleza autoinmunitaria. En el estudio patológico de los pacientes con anemia perniciosa, se demuestra la atrofia de la mucosa gástrica con infiltración de linfocitos, sobre todo células B productoras de anticuerpos. Además, arriba de 90% de los pacientes con esta enfermedad presenta anticuerpos contra proteínas de membrana de las células parietales, sobre todo contra la bomba de protones. Más de 50% de los pacientes también tiene anticuerpos contra el factor intrínseco o el complejo factor intrínseco-cobalamina. Estas personas también tienen riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunitarias.

- D. Es probable que la taquicardia de la paciente sea reflejo de la anemia severa. A diferencia de muchas otras causas de anemia, la perniciosa a menudo produce descensos muy graves en la concentración de hemoglobina. Esto conlleva una disminución muy importante en la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre. La única forma de aumentar la oxigenación de los tejidos con actividad metabólica es elevar el gasto cardíaco. Esto se logra con el aumento en la frecuencia cardíaca. Con el tiempo, las tensiones que esto agrega al corazón pueden dar origen a insuficiencia cardíaca de gasto alto.

Las manifestaciones neurológicas como parestesias y alteración en la propiocepción que se observan en esta paciente se explican por la desmielinización de los nervios periféricos y los tractos posterolaterales de la médula espinal, respectivamente. La falta de metionina ocasionada por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> parece ser causante, por lo menos en parte, de esta desmielinización, pero se desconoce el mecanismo exacto. Al final, la desmielinización conduce a la muerte celular de las neuronas. Por tanto, es probable que los síntomas neurológicos no mejoren con el tratamiento de la deficiencia vitamínica.

## CASO 18

- A. De manera clásica, la neutropenia cíclica de inicio en la niñez se debe a mutaciones en el gen para una sola enzima, elastasa neutrófila. La mayor parte de los casos refleja una herencia autosómica dominante; sin embargo, también pueden ocurrir casos esporádicos

en adultos, y también están asociados con mutaciones de elastasa neutrófila.

Los estudios de cinética de neutrófilos en pacientes afectados revelan que el defecto del gen ocasiona una producción anormal, más que disposición anormal, de neutrófilos. Este defecto de producción afecta otras líneas celulares, lo que deriva en el agotamiento de las reservas. Ya que el desarrollo de los neutrófilos desde la etapa progenitora hasta la madurez tarda dos semanas y su esperanza de vida es sólo de 12 días, se vuelve clínicamente aparente el agotamiento de la línea celular de neutrófilos. Las otras líneas celulares tienen una vida más prolongada y aunque sufren disminuciones cíclicas en la producción, esto no es evidente en la clínica.

La causa exacta de la relación entre las ondas cíclicas de maduración y la mutación de elastasa neutrófila no se conoce. Debido a que se observa que múltiples líneas de las células ciclan, se cree que las mutaciones de elastasa neutrófila aceleran el proceso de apoptosis (muerte celular programada) en las células progenitoras tempranas, a menos que sean "rescatadas" por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Alguna evidencia sugiere que la elastasa neutrófila puede antagonizar la acción del G-CSF, pero la relación de la elastasa neutrófila mutada con la acción del G-CSF en la neutropenia cíclica no se ha entendido bien.

Clínicamente, la administración de dosis farmacológicas del G-CSF (filgrastim) a individuos afectados tiene tres efectos interesantes que superan en forma parcial la enfermedad. Primero, aunque continua el ciclo, el promedio de las cuentas de neutrófilo aumenta en cada punto en el ciclo, de manera que los pacientes rara vez son neutropénicos. Segundo, la periodicidad cíclica disminuye inmediatamente desde 21 días hasta 14. Tercero, otras fluctuaciones de la línea de la célula cambian en paralelo; su periodicidad cíclica también disminuye a 14 días, sugiriendo que una célula progenitora está ciertamente en el centro de esta enfermedad. Sin embargo, el hecho de que el ciclaje no desaparezca demuestra que hay otras anomalías sin descubrir. También sugiere que puede haber un ciclaje inherente a todas las células madre en personas normales, que es modulada por múltiples citocinas en la médula.

- B. La neutropenia periódica con remisión espontánea que se observa en este paciente es característica de la neutropenia cíclica. En esta enfermedad, los pacientes presentan un descenso en la cuenta de neutrófilos aproximadamente cada tres semanas (19 a 22 días), con 3 a 5 días de duración del nadir (cuentas bajas de neutrófilos). Por lo general, los pacientes están bien durante los periodos en los que las cifras de neutrófilos son normales, y presentan síntomas conforme disminuye la cantidad de estas células a menos de 250/ $\mu$ L. Los neutrófilos son las células encargadas de una parte significativa de la respuesta inmunológica, tanto contra bacterias como contra infecciones micóticas. Por tanto, la principal manifestación clínica

de la neutropenia cíclica es la infección recurrente. Por lo general, cada nadir se caracteriza por fiebre y malestar. También es frecuente que haya linfadenopatía cervical y úlceras bucales, como se observa en este paciente. No es frecuente que haya infecciones bacterianas o micóticas que pongan en riesgo la vida, pero pueden darse, sobre todo por una infección por la flora intestinal endógena. Sin embargo, lo más usual es que los pacientes desarrollen infecciones cutáneas y gingivitis crónica.

- C. El frotis de sangre periférica debe ser normal, excepto por la escasez de neutrófilos. Aquellos neutrófilos que están presentes deben tener apariencia normal. Sin embargo, es de esperar que la médula ósea muestre aumento en la cantidad de precursores mieloides, como promielocitos y mielocitos. Los neutrófilos maduros son raros. Si el examen medular se repite dos semanas más tarde, después de la mejoría en las cuentas de neutrófilos, los resultados serán normales.

### CASO 19

- A. El diagnóstico más probable en este paciente es trombocitopenia inmunitaria asociada a fármacos. Muchos fármacos se asocian con este fenómeno, pero el caso más usual es la heparina.
- B. La heparina ocasiona trombocitopenia por dos mecanismos diferentes, ambos con la participación de anticuerpos. Parece que la heparina puede unirse a una proteína producida por las plaquetas, el factor plaquetario 4 (PF4), que se libera como respuesta a la activación plaquetaria. El complejo heparina-PF4 actúa como un estímulo antigénico que induce la producción de IgG. Luego, ésta se une con el complejo y se forma IgG-heparina-PF4. El nuevo complejo puede unirse con las plaquetas mediante el receptor Fc de la molécula IgG o mediante el receptor para PF4. Esta unión puede conducir a dos fenómenos distintos. El primero es la destrucción plaquetaria en el bazo. La adhesión de los anticuerpos a las plaquetas cambia su forma, lo que hace que el bazo las reconozca como anormales y las destruya. Esto ocasiona trombocitopenia simple con pocas secuelas.

El segundo fenómeno es la activación plaquetaria, la cual puede ocasionar secuelas más importantes. Después de la formación del complejo IgG-heparina-PF4, tanto la IgG como el PF4 pueden unirse a las plaquetas. Éstas pueden establecer enlaces cruzados y se produce agregación plaquetaria. Con lo anterior se disminuye la cantidad de plaquetas circulantes, produciéndose la trombocitopenia. Sin embargo, también puede conducir al desarrollo de un trombo o "coágulo blanco".

- C. Aunque la cuenta plaquetaria puede ser muy baja en la trombocitopenia inmunitaria mediada por fármacos, es inusual que haya hemorragias significativas. Es más frecuente que la manifestación principal sea la fácil aparición de equimosis, y cuando la cuenta plaquetaria es inferior a 5 000/ $\mu$ L, puede haber pete-

quias en la piel o mucosas. Cuando se presenta una hemorragia real, por lo general es de origen mucoso, como epistaxis, hemorragia gingival o pérdida sanguínea gastrointestinal.

Como se indicó antes, cuando la trombocitopenia se debe al uso de heparina, puede haber coagulación paradójica en lugar de hemorragia. La formación de trombos a menudo ocurre en el sitio de la lesión o anomalía vascular previa, y puede presentarse como trombosis arterial o venosa.

### CASO 20

- A. La tríada de Virchow se constituye por los tres factores que contribuyen a la formación de un coágulo: disminución del flujo sanguíneo, lesión o inflamación de un vaso sanguíneo y cambios en las propiedades intrínsecas de la sangre. Esta paciente no tiene antecedente de inmovilidad ni otra causa de disminución en el flujo sanguíneo. Sin embargo, tiene antecedente de lesión vascular, que es una trombosis venosa profunda. A pesar de la ausencia de síntomas de un trombo en la extremidad inferior, éste es aún el sitio más probable de origen de la embolia pulmonar. Por último, la recurrencia vigente de la trombosis junto con el antecedente familiar de coágulos sugiere un cambio en las propiedades intrínsecas de la sangre, como se ve en los estados hipercoagulables hereditarios.
- B. Los estados hipercoagulables más frecuentes incluyen la resistencia a la proteína C activada (factor V de Leiden), deficiencia de proteína S, deficiencia de antitrombina III e hiperprotrombinemia (mutación del gen de la protrombina). Excepto por la hiperprotrombinemia, cada una de estas alteraciones conduce a la formación de un coágulo que se debe a la falta de anticoagulación adecuada y no a la producción excesiva de actividad procoagulante; la hiperprotrombinemia se produce por el exceso en la generación de trombina.

El sitio más frecuente del problema en la cascada de coagulación está en el factor Va, el cual es necesario para la activación del factor X, el cual es el factor central para toda la cascada de coagulación. La proteína C es el principal inhibidor del factor Va. Su acción consiste en separar el factor V en una forma inactiva, lo que disminuye la velocidad de activación del factor X. El efecto negativo de la proteína C se intensifica por la proteína S. La disminución cuantitativa o cualitativa en cualquiera de estas dos proteínas da origen a la acción procoagulante del factor Xa sin regulación alguna.

La resistencia a la proteína C activada es el estado hipercoagulable hereditario más frecuente. Se debe a la mutación en el gen del factor V. Esta mutación altera la conformación tridimensional del sitio de separación dentro del factor Va, donde usualmente se une la proteína C. Entonces, la proteína C es incapaz de unirse al factor Va, y por eso es incapaz de inactivarlo. No se inhibe la coagulación.



La antitrombina III (AT-III) inhibe la cascada de coagulación en un sitio alterno. Inhibe las proteasas de la serina (los factores II, IX, X, XI y XII). La deficiencia de AT-III ocasiona incapacidad para inactivar estos factores, lo que permite que la cascada de coagulación continúe sin restricciones en múltiples pasos de la coagulación.

La hiperprotrombinemia es el segundo estado hipercoagulable más frecuente y el único reconocido hasta ahora como secundario a la producción excesiva de factores procoagulantes. Se origina por la producción del gen de la protrombina, que conduce al incremento en los valores de ésta. Se cree que el mayor riesgo de trombosis se debe a la generación excesiva de protrombina cuando se activa el complejo Xa-Va-Ca<sup>2+</sup>-PL.

- C. Esta paciente puede estudiarse con diversas pruebas de laboratorio para detectar la presencia de un estado hipercoagulable hereditario. Puede hacerse la evaluación cuantitativa de las cantidades relativas de proteína C, proteína S y AT-III. Las pruebas cualitativas que valoran la capacidad de estas proteínas para inhibir la cascada de coagulación puede medirse mediante pruebas de coagulación. La presencia de una mutación específica en el factor V de Leiden se valora mediante una prueba de reacción en cadena de la polimerasa.

## CASO 21

- A. El diagnóstico más probable en este paciente es miastenia grave, una enfermedad caracterizada por fatiga y debilidad fluctuantes de los músculos con pequeñas unidades motoras, sobre todo los músculos extraoculares. La miastenia grave es un trastorno autoinmunitario que resulta de la simplificación de la región posináptica de la placa terminal neuromuscular. Los pacientes con esta enfermedad presentan infiltración linfocítica en la placa terminal, además de depósito de anticuerpos y complemento a lo largo de la membrana posináptica. Los anticuerpos circulantes están dirigidos al receptor y se presentan en 90% de los pacientes, lo que bloquea la unión y activación de la acetilcolina. Los anticuerpos pueden establecer enlaces cruzados con las moléculas receptoras y eso permite la interiorización y degradación del receptor. También activan la destrucción de la región posináptica mediada por el complemento, lo cual conduce a la simplificación de la placa terminal. Muchos pacientes a los que les faltan anticuerpos para el receptor de acetilcolina, en su lugar tienen antioanticuerpos contra el receptor tirosina cinasa específico de músculo, un mediador importante del receptor de acetilcolina, que se agrupa en la placa final. Estos anticuerpos inhiben el agrupamiento de los receptores en el cultivo de células musculares. Por tanto, los pacientes con este trastorno tienen una menor capacidad para responder a la liberación de acetilcolina en la membrana presináptica.
- B. Los músculos con pequeñas unidades motoras son los más afectados en la miastenia grave, y de modo más frecuente los músculos oculares; en seguida se afectan

los músculos bucofaringeos, los flexores y extensores del cuello y de la parte proximal de las extremidades, así como los músculos de la masa común. En los casos graves y sin tratamiento, la enfermedad puede evolucionar hasta afectar todos los músculos, incluyendo el diafragma y los músculos intercostales, con la insuficiencia respiratoria consecuente.

- C. En condiciones normales, el número de quanta de acetilcolina liberados de la terminación nerviosa disminuye con los estímulos repetidos. Por general, este descenso no tiene consecuencias clínicas, ya que se abre una cantidad suficiente de canales receptores de acetilcolina a pesar de la baja cantidad de neurotransmisor. Sin embargo, en la miastenia grave hay deficiencia en la cantidad de receptores para acetilcolina. Por tanto, conforme disminuye el número de quanta liberados, también disminuye la neurotransmisión en la unión neuromuscular. La manifestación clínica resultante es la fatiga muscular con la actividad sostenida o repetida.
- D. La miastenia grave se asocia con antecedentes familiares de enfermedad autoinmunitaria y con la presencia de padecimientos autoinmunitarios concomitantes. El hipertiroidismo, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la polimiositis se observan con mayor frecuencia en estos pacientes. Estas personas también tienen una incidencia alta de enfermedad tímica, la mayoría tiene hiperplasia del timo y 10 a 15% desarrolla timomas.
- E. Existen dos estrategias básicas para tratar esta enfermedad: disminuir la destrucción de los receptores para acetilcolina mediada por mecanismos inmunitarios y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular. Como se indicó antes, muchos pacientes con miastenia grave desarrollan enfermedades del timo. Se cree que el timo participa en la patogénesis de la miastenia grave mediante el suministro de células T cooperadoras sensibilizadas para los receptores nicotínicos del timo. La extirpación del timo en pacientes con miastenia grave generalizada mejora los síntomas, e incluso induce una remisión. Pueden emplearse la plasmáferesis, corticosteroides e inmunosupresores para reducir los valores de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, lo que suprime la enfermedad. El aumento en la cantidad disponible de acetilcolina en la unión neuromuscular se logra con los inhibidores de la colinesterasa. Ésta es la enzima que degrada la acetilcolina en la unión neuromuscular. Al inhibir la degradación de la acetilcolina, estos fármacos compensan el declive normal en el neurotransmisor liberado durante la estimulación repetida y así disminuyen los síntomas.

## CASO 22

- A. Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas se caracterizan por la pérdida súbita de la conciencia seguida poco después por la contracción tónica de los músculos, lo que produce extensión de las extremidades y arqueamiento de la espalda. Esta fase dura de 10 a 30 seg y va seguida de una fase clónica con sacudidas en las extremidades. Las sacudidas aumentan en

frecuencia y alcanzan su nivel máximo después de 15 a 30 seg, luego su velocidad disminuye en forma progresiva en otros 15 a 30 seg. Es posible que el paciente permanezca inconsciente durante varios minutos después de la crisis. Por lo general, va seguida de un periodo de confusión que dura minutos u horas.

- B. En muchos casos, las convulsiones recurrentes son idiopáticas, sobre todo en los niños. También pueden deberse a una lesión cerebral por trauma, evento vascular cerebral, un tumor o infección. Por último, hay que considerar las causas metabólicas como hipoglucemia, alteraciones electrolíticas y abstinencia alcohólica. La causa de las convulsiones de este paciente se desconoce por la falta de antecedentes. Sin embargo, como tiene datos neurológicos focales con disminución en el movimiento del lado izquierdo, se debe sospechar una lesión cerebral subyacente en el hemisferio cerebral derecho.
- C. Las convulsiones ocurren cuando hay activación sincrónica de las neuronas. El tipo de convulsiones depende de la localización de la actividad anormal y del patrón de diseminación a las distintas partes del cerebro. La formación de un foco convulsivo en el cerebro puede ser resultado de la interrupción de los circuitos inhibitorios normales. Esta interrupción puede ocurrir por alteración en los canales iónicos o por lesión en las neuronas y sinapsis inhibitorias. Otra posibilidad es que el foco convulsivo se forme cuando los grupos de neuronas se sincronizan por reorganización de las redes neuronales después de una lesión cerebral. Luego de la formación de un foco convulsivo, puede diseminarse la descarga local. Esta diseminación ocurre por varios mecanismos combinados. Después de la despolarización sincrónica de las neuronas con excitabilidad alterada, conocida como cambio despolarizante paroxístico, se acumula el potasio extracelular y las neuronas cercanas se despolarizan. El aumento en la frecuencia de despolarización conduce luego al aumento en la entrada de calcio hacia las terminaciones nerviosas. Esto aumenta la liberación del neurotransmisor en las sinapsis excitatorias por un proceso conocido como potenciación postetánica, en el que aumenta la neurotransmisión sináptica excitatoria activada por voltaje y activada por el receptor para *N*-metil-D-aspartato (NMDA), que normalmente está inactiva, y se reduce la neurotransmisión sináptica inhibitoria. El efecto neto de estos cambios es el reclutamiento de las neuronas vecinas para una descarga sincrónica, lo que origina el ataque convulsivo.

bilidad y pérdida sensitiva en el lado derecho. Estas manifestaciones sugieren que la arteria cerebral media izquierda, está involucrada, o por lo menos su territorio vascular asociado. El territorio irrigado por la arteria cerebral media incluye la corteza frontal lateral, la parietal, occipital lateral y la parte superior y anterior de la corteza temporal, así como la materia blanca adyacente y el núcleo caudado, putamen y cápsula interna.

- B. Los factores de riesgo para el evento vascular cerebral incluyen edad, género masculino, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, tabaquismo, consumo abundante de alcohol y anticonceptivos orales.
- C. El evento vascular cerebral se clasifica como de origen isquémico o hemorrágico. El tipo isquémico puede ser consecuencia de la oclusión embólica o trombótica del vaso. El hemorrágico se debe a una hemorragia intraparenquimatosa, subaracnoidea, subdural, epidural o hemorragia dentro de un infarto isquémico. Dado el resultado de la TC, es probable que este paciente haya sufrido un evento vascular cerebral isquémico en lugar de hemorrágico. A veces es difícil distinguir entre un episodio hemorrágico y uno isquémico con los datos clínicos, pero el primero a menudo produce deficiencias neurológicas con un patrón menos predecible. Esto se debe a que el déficit neurológico en el evento vascular cerebral hemorrágico depende tanto de la localización de la hemorragia como de los factores que afectan la función cerebral a cierta distancia de la hemorragia, entre los que incluyen el aumento en la presión intracraneana, edema, compresión del tejido cerebral vecino y entrada de la sangre a los ventrículos o espacio subaracnoideo.
- D. La causa subyacente más probable de evento vascular cerebral en este paciente es la aterosclerosis. Ésta se origina en la lesión celular del endotelio vascular, a menudo por hipertensión crónica o hipercolesterolemia, ambos factores presentes en este varón. La lesión endotelial estimula la adhesión de los monocitos y linfocitos circulantes que migran a la pared vascular y estimulan la proliferación de células de músculo liso y fibroblastos. Esto conduce al desarrollo de una placa. El endotelio dañado también sirve como nicho para la agregación plaquetaria que estimula aún más la proliferación de músculo liso y fibroblastos. Las placas formadas pueden crecer y ocluir el vaso, lo que da lugar a un evento vascular cerebral trombótico, aunque también puede romperse, con lo que se liberan émbolos y causan un evento vascular cerebral embólico.

## CASO 23

- A. El diagnóstico en este paciente es un evento vascular cerebral, caracterizado por el inicio súbito de alteraciones neurológicas focales que persisten por 24 h, por lo menos. Los síntomas y signos focales se relacionan con el área del cerebro irrigada por el vaso sanguíneo afectado. En este caso, el paciente tiene de-

## CASO 24

- A. Las lesiones descritas son características de psoriasis vulgar. La psoriasis es un trastorno genético y ambiental. El origen genético se apoya por varias líneas de evidencia. Existe un alto índice de concordancia de psoriasis en gemelos monocigóticos y una mayor incidencia de la enfermedad en familiares de indivi-

duos afectados. Además, en los pacientes con psoriasis se detecta una expresión exagerada de productos genéticos de los alelos clase I del complejo principal de histocompatibilidad. Sin embargo, no es probable que la naturaleza de la psoriasis sea del todo genética. Parece que las personas con predisposición genética requieren factores desencadenantes ambientales, por lo menos en algunos casos, como trauma, clima frío, infecciones y diversos medicamentos.

- B. En la psoriasis hay acortamiento de la duración usual del ciclo celular del queratinocito y duplicación de la población celular en proliferación. Esta epidermopoyesis exagerada produce engrosamiento de la piel y desarrollo de placas. Además del engrosamiento, la interrupción del ciclo celular conduce a la acumulación de células que aún conservan sus núcleos dentro de la capa queratinizada. Este patrón se conoce como paraqueratosis y origina migración de neutrófilos a la capa queratinizada. En conjunto, estos mecanismos dan lugar a la escama plateada característica de la psoriasis. Por último, esta enfermedad induce la proliferación de células endoteliales, lo cual origina dilatación marcada, tortuosidad y aumento en la permeabilidad de los capilares en la capa superficial de la dermis, con el eritema consecuente.
- C. Se han implicado muchas alteraciones inmunológicas en la psoriasis, pero aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto. Como se mencionó antes, esta enfermedad se asocia con la sobreexpresión de los productos genéticos de MHC clase I. Esto sugiere que los linfocitos TCD8 participan en el trastorno, como el complejo de proteína MHC clase I y antígeno es el ligando para el receptor de la célula T de las células CD8. En la psoriasis también se observa expresión exagerada de una gran cantidad de citocinas, en particular interleucina 2.

### CASO 25

- A. Las lesiones descritas son características de las "pápulas púrpuras poligonales pruriginosas" del liquen plano. Aunque a menudo se desconoce el desencadenante del liquen plano, hay varios fármacos implicados. Los antipalúdicos (p. ej., cloroquina) y las sales de oro son los agentes ligados más a menudo con este fenómeno. Se cree que la acción de estas sustancias y otras desconocidas produce una reacción autoinmunitaria mediada por células, que daña los queratinocitos basales de la epidermis.
- B. Como se mencionó antes, los factores desencadenantes que conducen a la aparición del liquen plano a menudo se desconocen. Sin embargo, parece que cierta forma de estimulación antigénica conduce a la infiltración y activación de linfocitos TCD4. Estas células CD4 estimuladas elaboran citocinas, lo que da origen al reclutamiento de linfocitos T citotóxicos. La citotoxicidad mediada por células, las citocinas, el interferón  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral se combinan para lesionar a los queratinocitos y contribuir a la for-

mación de vacuolas y necrosis de estas células. Los queratinocitos lesionados y enucleados confluyen para formar cuerpos coloides. Los melanocitos se destruyen como "testigos inocentes" y los macrófagos fagocitan la melanina.

- C. La aparición de las pápulas del liquen plano son un reflejo directo de las características histopatológicas subyacentes. La aglomeración densa de linfocitos en la dermis superficial produce la apariencia elevada y de superficie plana de la pápula. La coloración blanquecina (estrias de Wickham), es resultado de la inflamación crónica y la hiperqueratosis de la capa córnea de la epidermis. El tinte purpúreo de las lesiones es consecuencia de la fagocitosis de la melanina liberada por parte de los macrófagos para formar melanocitos. Aunque la melanina tiene un color café-negro, los melanófagos están incrustados en una matriz coloidal; esto produce dispersión de la luz por un efecto conocido como efecto de Tyndall y da origen a la interpretación de la lesión como oscura o violácea al ojo humano.

### CASO 26

- A. Las lesiones descritas son características del eritema multiforme. La falta de compromiso mucoso sugiere eritema multiforme menor.
- B. El eritema multiforme es similar al liquen plano en que ambas son dermatitis de interfase y se deben a un agente desencadenante que produce migración de linfocitos a la epidermis y la capa papilar de la dermis. Más tarde, las células T citotóxicas se combinan con las citocinas elaboradas, interferón  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral para destruir a los queratinocitos, lo que produce enucleación, vacuolización y confluencia en los cuerpos coloides.

A diferencia del liquen plano con su denso infiltrado inflamatorio de la dermis, en el eritema multiforme el infiltrado linfocítico es escaso. Por tanto, los queratinocitos vacuolados distribuidos por toda la capa epidérmica basal son más conspicuos.

- C. Muchos casos de eritema multiforme menor se desencadenan por el virus herpes simple, tal como se ve en este paciente. La evidencia para apoyar esta relación se obtiene de datos clínicos y moleculares. Desde el punto de vista clínico, hace ya mucho tiempo se documentó que el eritema multiforme a menudo va precedido por una infección por herpes simple. Además, los agentes antiherpéticos, como el aciclovir, pueden suprimir el desarrollo de eritema multiforme en algunas personas. Los estudios moleculares confirman la presencia de DNA del herpes simple dentro de la piel proveniente de lesiones del eritema multiforme. También existe DNA de este virus en los linfocitos de sangre periférica y la piel de las lesiones después que se resuelve el exantema, pero no se encuentra en la piel sin lesiones.
- D. Las lesiones blanco que se observan en el eritema multiforme reflejan diferencias zonales en la respues-

ta inflamatoria y sus efectos nocivos. En la periferia de la lesión, la inflamación y la vacuolización son escasas y eso origina el eritema en halo. Por otro lado, el ojo de buey oscuro en el centro es un área con vacuolización densa y necrosis epidérmica.

### CASO 27

- A. Los principales diagnósticos alternativos a considerar son penfigoide ampolloso y pénfigo, aunque también deben considerarse otras enfermedades ampollasas, como el eritema multiforme y la dermatitis herpetiforme. El penfigoide ampolloso se caracteriza por vesiculación subepidérmica y el pénfigo por vesiculación intraepidérmica. La diferenciación es importante porque el penfigoide ampolloso tiene un pronóstico más favorable.
- B. Desde el punto de vista microscópico, las lesiones del penfigoide ampolloso muestran una hendidura subepidérmica que contiene linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y material eosinofílico que representa proteínas extravasadas, macromoléculas como la fibrina. También hay un infiltrado inflamatorio de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos en la dermis debajo de la hendidura.
- C. La microscopía directa con inmunofluorescencia demuestra la presencia de IgG y C3 unido en una distribución lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica. Estos autoanticuerpos se unen con una proteína de 230 kDa dentro de la lámina lúcida conocida como "antígeno penfigoide ampolloso". Este antígeno ha sido localizado en el complejo de hemidesmosoma de la célula basal epidérmica. Aún se desconoce su función.
- D. Se cree que el desarrollo de vesículas comienza con la unión de IgG al antígeno penfigoide ampolloso, con lo que se activa la cascada del complemento. Luego, los fragmentos del complemento inducen la desgranulación de las células cebadas y atraen neutrófilos y eosinófilos. Los granulocitos y células cebadas liberan múltiples enzimas, lo que conduce a la digestión enzimática de la unión dermoepidérmica y a la separación de las capas. También es posible que el antígeno penfigoide ampolloso tenga un papel estructural vital que se altera cuando se unen los autoanticuerpos, y eso da lugar a la separación de la unión entre dermis y epidermis.

### CASO 28

- A. La púrpura palpable sobre la parte distal de las extremidades inferiores u otras áreas de declive, que ocurre en un lapso de meses, y el estudio histológico que revela necrosis fibrinoide son consistentes con vasculitis leucocitoclástica. Los factores desencadenantes frecuentes incluyen infecciones y medicamentos. Las infecciones bacterianas, micobacterianas y virales pueden desencadenar la vasculitis leucocitoclástica, y los

estreptococos y estafilococos son los desencadenantes infecciosos más frecuentes. *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía en este grupo de edad, y pudo haber sido el elemento precipitante en este paciente. La hepatitis C también se asocia con la vasculitis leucocitoclástica. Muchos fármacos se asocian con el trastorno, incluyendo antibióticos, tiazídicos y antiinflamatorios no esteroideos. De los antibióticos, las penicilinas, como la amoxicilina que se administró a este varón son los más frecuentes.

- B. Los factores desencadenantes, como los antígenos microbianos o medicamentos, desencadenan la formación de complejos inmunitarios consistentes en anticuerpos unidos con el antígeno exógeno. Por razones que aún no quedan claras, estos complejos se depositan en forma preferencial en los pequeños vasos cutáneos (vénulas). Después de quedar atrapados en el tejido de las vénulas, los complejos inmunitarios activan la cascada del complemento y se inicia la producción localizada de fragmentos quimiotácticos y moléculas vasoactivas. Esto atrae neutrófilos, los cuales liberan enzimas que destruyen los complejos inmunitarios, neutrófilos y vasos. Al final, los eritrocitos y fibrina pueden salir por la pared vascular y entrar a la dermis circundante, lo que produce el dato clásico de púrpura palpable.
- C. Las lesiones de la vasculitis leucocitoclástica son elevadas y papulares porque la piel lesionada está alterada y expandida por un infiltrado vasocéntrico intenso que contiene numerosos neutrófilos. Las lesiones son pruriginosas o eritematosas por los eritrocitos extravasados que se acumulan en la dermis.
- D. La vasculitis leucocitoclástica también puede afectar pequeños vasos en las porciones externas del cuerpo, como las cápsulas articulares, tejidos blandos, riñones, hígado y tubo digestivo. Los síntomas sistémicos más frecuentes incluyen artralgias, mialgias y dolor abdominal. Sería importante evaluar estos síntomas y otras pruebas de laboratorio para valorar el compromiso hepático o renal.

### CASO 29

- A. El diagnóstico probable es dermatitis por *Rhus* (hiedra y zumaque venenosos), una forma de dermatitis alérgica por contacto. El antecedente de la caminata en un área boscosa dos días antes del inicio del exantema es un dato útil. Sin embargo, el dato de vesículas dispuestas en líneas rectas ayuda a establecer el diagnóstico. Las líneas rectas y ángulos sugieren una causa exógena para la erupción cutánea. En este caso, las hojas y tallos de la hiedra venenosa trazaron una línea en la piel cuando la paciente caminó a través del arbusto, y desarrolló una dermatitis alérgica por contacto con el patrón de la exposición.
- B. Una idea errónea común acerca de la dermatitis por *Rhus* es que el líquido vesicular de las vesículas rotas (o aun tocando el área vesiculada) causa que se dise-

mine la erupción. En realidad, una vez que se ha desarrollado la erupción, el alérgeno ha sido irremediablemente confinado a otras proteínas, o ha sido tan degradado que no se puede transferir a otros sitios. En este caso, la paciente presenta grandes vesículas o bulas como respuesta al agente en los sitios originales de contacto, las piernas. Esto significa que tuvo una reacción grave al alérgeno. Una inflamación intensa como ésta puede ocasionar un fenómeno de autosenibilización, que en esta paciente explica la aparición de placas eritematosas mal delimitadas con pequeñas pápulas y vesículas dentro de las placas observada en los brazos y tronco de la paciente. De manera alternativa, el contacto inadvertido con ropas contaminadas u otras superficies puede inducir nuevas áreas de dermatitis. El alérgeno *Rhus* es muy estable y puede persistir en las ropas no lavadas y es capaz de inducir dermatitis alérgica por contacto hasta por un año.

- C. Si la exposición al alérgeno es transitoria, la primera exposición al antígeno *Rhus* a menudo no ocasiona una reacción en el sitio de la exposición. Sin embargo, un contingente de células T de memoria "armado y listo" está vigilando la piel en espera de que reaparezca el alérgeno; se dice entonces que el individuo está sensibilizado. Cuando la persona es expuesta al antígeno otra vez, se inicia la fase de reacción. Las células de Langerhans procesan el antígeno y migran a los nodos linfáticos, pero también ocurre la presentación y la proliferación de células T en el sitio de contacto con el alérgeno. Las células T no específicas en la vecindad son reclutadas y estimuladas por las citocinas inflamatorias liberadas por las células T específicamente reactivas, y ocasiona un asa de amplificación, que ocurre en la dermatitis clínicamente reconocible. Estas series complejas de eventos tardan en desarrollarse, y originan el retraso de 24 a 48 h entre la reexposición y la erupción.

### CASO 30

- A. El diagnóstico probable es eritema nodoso, que muestra una apariencia como nódulos incipientes mal definidos. La parte anterior de las piernas es el sitio donde aparecen las lesiones con mayor frecuencia.

Es probable que la paciente haya tenido una faringitis estreptocócica subclínica. El hecho de que la paciente misma haya tenido síntomas de faringitis que se aliviaron con antibióticos es un dato útil. Sin embargo, como el esquema de antibióticos fue mucho más corto de lo necesario (dos días, en comparación con los regímenes estándar de 10 días), debe sospecharse que tiene una infección tratada en forma parcial (subclínica). Hasta que la infección se trate en forma correcta, continuará la manifestación del eritema nodoso como respuesta de hipersensibilidad. Una vez que la infección se haya erradicado, las lesiones cutáneas deben desaparecer en varias semanas. El eritema nodoso persistente obliga a hacer una búsqueda minuciosa de la causa.

- B. Las causas frecuentes de eritema nodoso incluyen faringitis estreptocócica, muchos medicamentos diferentes (incluidos los derivados de las sulfas), anticonceptivos orales con estrógeno, el embarazo y la enfermedad intestinal inflamatoria. Existen muchas otras causas posibles.
- C. Se cree que el eritema nodoso es una reacción de hipersensibilidad tardía sistémica que se localiza en la región subcutánea por razones que se desconocen.
- D. En el eritema nodoso, la respuesta inflamatoria consiste en linfocitos, histiocitos y neutrófilos diseminados por todo el compartimiento subcutáneo con presencia frecuente de histiocitos multinucleados. Los tabiques se engruesan y pueden volverse fibrosos, según la densidad del infiltrado y la duración de la reacción. Aunque el infiltrado está confinado en gran parte a los tabiques subcutáneos, hay por lo común un elemento de necrosis grasa en los bordes de los lóbulos subcutáneos en el eritema nodoso. La evidencia de necrosis grasa se puede observar en la forma de un infiltrado de macrófagos "espumosos" (cargados con lípidos) en la periferia de los lóbulos subcutáneos o en forma de pequeñas hendiduras en forma de estrella dentro de los macrófagos multinucleados, indicando un elemento de necrosis grasa lipomembranosa.

### CASO 31

- A. El diagnóstico probable es sarcoidosis. Ya que este padecimiento es un diagnóstico de exclusión, está indicado un estudio minucioso para detectar causas específicas. Una biopsia cutánea debe demostrar los cambios típicos de la sarcoidosis, con resultados negativos para las tinciones histoquímicas para micobacterias y hongos. Además, el cultivo de tejido que se practique debe ser negativo. La radiografía torácica ayuda a descartar la tuberculosis y a investigar la presencia de adenopatía hilar. Las radiografías óseas pueden demostrar también datos característicos.
- B. Este paciente tiene pápulas sarcoidales alrededor de los bordes de las narinas, dato conocido como lupus pernio o sarcoidosis del borde nasal. Este hallazgo indica que el paciente tiene un alto riesgo de implicación del árbol traqueobronquial o del parénquima pulmonar. La queja de tos crónica también debe sugerir la participación del pulmón. A pesar de los síntomas y presentación dermatológica, se debe investigar siempre la posibilidad de afección pulmonar en todos los casos de sarcoidosis porque es muy común y algunas veces asintomática.
- C. La sarcoidosis es una dermatitis nodular con granulomas histiocíticos localizados dentro de la dermis. Existen pocos linfocitos en y alrededor de los granulomas. A menudo se encuentran histiocitos con múltiples núcleos.
- D. El cuadro clínico de la sarcoidosis se basa en una elevación (pápula, placa o nódulo) ocasionada por la expansión de la dermis por el infiltrado. No hay des-

camación sobre las lesiones, ya que no se afecta la epidermis.

### CASO 32

- A. Contraria a la idea popular, el acné no se debe al taponamiento de los poros por suciedad. De hecho, los "puntos negros" (comedones abiertos) tienen ese color por la oxidación de los detritos queratináceos dentro de los folículos dilatados, y no porque estén "sucios". Sin embargo, algunas sustancias exógenas como los cosméticos grasos o los productos para el cuidado del cabello con base de vaselina pueden promover la formación de comedones y exacerbar así el acné. La limpieza no afecta ninguno de los cuatro pasos esenciales para el desarrollo del acné, ya que todos ocurren dentro del folículo. La limpieza tan sólo elimina los detritos y aceite superficiales. Debe recomendarse al paciente que utilice un jabón suave o un limpiador sin jabón diseñado para la cara y que no se frote la piel con paños ásperos, toallas ni apósitos abrasivos, que no es útil para mejorar el acné y puede causar irritación secundaria, haciendo menos tolerables los tratamientos tópicos. Debe también advertirse que use cosméticos sin grasa, por lo común aquellos que tienen la etiqueta de "no comedogénicos", así como productos para el cuidado del cabello sin vaselina.
- B. Los queratinocitos no se desprenden de los folículos como debieran. Como consecuencia, el folículo se taponan (un comedón). La acumulación de cebo detrás del tapón expande el folículo. El crecimiento excesivo de *Propionibacterium acnes* en el folículo degrada el cebo. Los factores bacterianos y los productos de la descomposición del cebo atraen a los neutrófilos al folículo, con lo que se forma la pústula. La rotura del folículo induce una respuesta inflamatoria intensa en la dermis, que se ve como una pápula inflamatoria y una pústula. El resultado final puede ser la cicatrización.
- C. El taponamiento folicular puede corregirse con retinoides (análogos de la vitamina A), ya sean tópicos u orales, si el trastorno es lo bastante grave. Los retinoides promueven la descamación adecuada de los queratinocitos. Las bacterias se controlan con antibióticos tópicos u orales. Algunos agentes antibióticos tópicos usuales incluyen el peróxido de benzoilo y la clindamicina. Los antibióticos orales, como la eritromicina tetraciclina, se utilizan a menudo además de los tópicos. Estos agentes no sólo son antibacterianos, sino que también tienen propiedades antiinflamatorias probadas, independientes de su acción antimicrobiana. Por último, es probable que disminuya la producción de cebo con el uso de retinoides, ya sean tópicos u orales, aunque el tratamiento oral es mucho más efectivo para este fin, o con medicamentos antiandrógenos como la espironolactona y los anticonceptivos orales.

### CASO 33

- A. Hay muchos agentes desencadenantes que pueden inducir el asma. Estos factores pueden clasificarse como: 1) mediadores fisiológicos o farmacológicos de la contracción normal del músculo liso, como la histamina; 2) agentes fisicoquímicos como el frío o el ejercicio, y 3) alérgenos como el polen. La historia de esta paciente (predilección estacional) es más consistente con asma inducida por alérgenos. La agravación de síntomas en los últimos meses puede ser consecuencia de una reacción alérgica al gato de su compañera de habitación.
- B. Los primeros fenómenos del asma son la activación de las células inflamatorias locales, sobre todo células cebadas y eosinófilos, por los agentes provocativos descritos antes. Esto puede suceder por mecanismos específicos dependientes de IgE, o en forma indirecta por la exposición a irritantes químicos o estímulos osmóticos. Los mediadores de acción aguda, incluyendo los leucotrienos, prostaglandinas e histamina, inducen contracción del músculo liso, aumento en la secreción de moco y vasodilatación con fugas endoteliales y desarrollo de edema local. También participan las células epiteliales, las cuales liberan leucotrienos, prostaglandinas y citocinas inflamatorias. Se reclutan células inflamatorias adicionales a la mucosa de las vías respiratorias, como neutrófilos y eosinófilos. Además, las citocinas celulares liberadas promueven el crecimiento de las células cebadas y eosinófilos, el predominio y la proliferación de las células T, así como la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de IgE e IgA. Al final, esta inflamación continua ocasiona la lesión de la vía respiratoria, mayor exposición de los nervios sensitivos aferentes y la aparición consecuente de la respuesta aumentada del músculo liso, inflamación crónica e hipersecreción de las glándulas submucosas, con aumento en el volumen de moco.
- C. Las sibilancias se deben a una combinación de contracción del músculo liso con la hipersecreción y retención de moco, lo que reduce el calibre de las vías respiratorias y produce flujo turbulento de aire. La sensación de falta de aire y rigidez del pecho también son resultado de varios cambios conjuntos. Éstos incluyen la detección de los receptores de estiramiento de las células en huso por el mayor esfuerzo muscular necesario para vencer la mayor resistencia en la vía respiratoria, así como la detección de distensión torácica producida por la hiperinflación, disminución en la distensibilidad pulmonar y aumento en el trabajo respiratorio. Los nervios de la pared torácica perciben estos cambios como rigidez torácica y falta de aire. Conforme se agrava la obstrucción, se desarrollan hipoxemia y retención de bióxido de carbono, lo que perpetúa la sensación de disnea (falta de aire).
- D. Los síntomas de esta paciente son relativamente leves, y sólo se presentan en forma intermitente. Es probable que los resultados de las pruebas de función pulmonar sean normales entre las exacerbaciones.

Durante una crisis, todos los índices del flujo de aire espiratorio pueden disminuir, incluyendo el  $VEF_1$ ,  $VEF_1/CVF$  y la velocidad máxima del flujo espiratorio. También es factible que la CVF se reduzca a causa del cierre prematuro de las vías respiratorias. La capacidad pulmonar total, la capacidad funcional residual y el volumen residual pueden aumentar como consecuencia de la obstrucción al flujo del aire y el vaciamiento incompleto de las unidades pulmonares. Es probable que se incremente la  $D_LCO$  por el aumento en el volumen pulmonar y sanguíneo capilar.

### CASO 34

- A. Aunque todavía se desconocen la agresión primaria y los fenómenos específicos en el inicio del trastorno en la fibrosis pulmonar idiopática, se ha descrito una serie de fenómenos celulares que median y regulan el proceso inflamatorio y la respuesta fibrótica. El primero de estos fenómenos incluye: 1) la lesión tisular inicial; 2) la lesión y activación vasculares con aumento en la permeabilidad, exudación de proteínas plasmáticas hacia el espacio extravascular con trombosis y trombólisis variables; 3) lesión y activación epiteliales con pérdida de la integridad de la barrera y liberación de mediadores proinflamatorios; 4) se incrementa la adherencia de leucocitos al endotelio activado, con tránsito de los leucocitos activados hacia el intersticio; y 5) se continúa el proceso de lesión y reparación caracterizado por alteraciones en las poblaciones celulares y aumento en la producción de matriz.
- B. La tos crónica se debe a la irritación crónica de las vías respiratorias, ocasionada por la distorsión bronquial y bronquiolar que acompaña al daño fibrótico en las unidades respiratorias terminales. Muchos factores contribuyen a la disnea. La fibrosis del parénquima pulmonar y la disminución en las células normales con factor tensoactivo en la fibrosis pulmonar idiopática conducen a la necesidad de una mayor presión para la distensión durante la inspiración. Esto lo perciben las fibras C de las paredes alveolares fibróticas o los receptores de estiramiento en la pared torácica, lo cual produce la sensación de disnea. En los casos graves, la alteración en el intercambio gaseoso con discrepancia en la ventilación-perfusión puede ocasionar hipoxia considerable. La hipoxia contribuye a la sensación de disnea y taquipnea que se observan en la exploración. Los estertores inspiratorios difusos reflejan la abertura sucesiva durante la inspiración de las unidades respiratorias que se colapsan por la fibrosis y la pérdida del factor tensoactivo normal. Se desconoce la causa de la deformidad de los dedos en palillo de tambor.
- C. Es probable que la radiografía torácica muestre volúmenes pulmonares bajos, con aumento en la densidad más prominente en la periferia pulmonar. En la enfermedad más avanzada pueden observarse imágenes en panal de abeja, lo que refleja la fibrosis que rodea los pequeños espacios aéreos expandidos.

La fibrosis pulmonar produce un patrón restrictivo en las pruebas de función pulmonar. Esto se manifiesta como disminución en la CPT,  $VEF_1$  y CVF, con conservación o aumentos en  $VEF_1/CVF$  y velocidad de flujo espiratorio. La  $D_LCO$  disminuye en forma progresiva conforme la fibrosis continúa y se obstruyen los capilares pulmonares.

### CASO 35

- A. En general, la insuficiencia cardíaca puede causarse por la aplicación de sobrecargas excesivas al corazón, como: 1) una sobrecarga de volumen o presión, 2) restricción del llenado del corazón, 3) pérdida de miocitos o 4) disminución en la contractilidad de los miocitos.
- El antecedente de un infarto del miocardio previo en este paciente condujo a la pérdida de miocitos y es la causa probable de la insuficiencia cardíaca. Además, tiene un antecedente antiguo de hipertensión y posible isquemia reciente, factores que pueden disminuir la contractilidad del miocardio y conducir a la insuficiencia cardíaca.
- B. El edema pulmonar cardiogénico, como el que se observa en este paciente, se debe al aumento neto en la presión transmural (hidrostática u oncótica). El aumento en la presión transmural puede ser resultado del incremento en la presión venosa pulmonar (lo que eleva la presión hidrostática capilar), del aumento en la tensión superficial alveolar (lo que reduce la presión hidrostática intersticial) o del descenso en la presión coloidosmótica capilar. Cuando el índice de ultrafiltración se eleva más allá de la capacidad de los linfáticos pericapilares para eliminarlo, se acumula el líquido en el espacio intersticial. Si la formación excede a la eliminación linfática, se produce encharcamiento alveolar.

### CASO 36

- A. La tromboembolia casi nunca se origina en la circulación pulmonar. Más de 95% de las tromboembolias pulmonares provienen de las venas profundas de las extremidades inferiores: las venas poplítea, femoral e iliaca. Los hallazgos de calor, eritema y aumento de volumen en la extremidad inferior derecha, junto con el signo de Homan positivo en esta paciente, apoyan la idea de que éste es un sitio de origen muy probable de la tromboembolia. Sin embargo, es importante señalar que la ausencia de tales hallazgos no descarta el diagnóstico de trombo en la extremidad inferior, ya que estos datos tienen poca sensibilidad.
- B. Este paciente tiene múltiples factores de riesgo para la embolia pulmonar y tenía un riesgo alto de presentar este problema. Tiene más de 40 años de edad, estuvo anestesiado durante más de 30 min para la reposición total de la rodilla y se sometió a una operación ortopédica (riesgo agregado por la inmovilización). El

- riesgo de que sufra una trombosis en la pantorrilla llega hasta 84% y el riesgo de embolia pulmonar mortal se aproxima a 5%. Todos estos pacientes deben recibir anticoagulantes en el periodo posoperatorio.
- C. Los pacientes con embolia pulmonar tienen cierto grado de obstrucción mecánica. El efecto depende de la proporción de la circulación pulmonar obstruida (qué tan grande es el émbolo) y de la gravedad de la enfermedad cardiopulmonar preexistente. Conforme aumenta el grado de obstrucción en la circulación pulmonar, se eleva la presión en las arterias pulmonares, lo que al final da origen a un esfuerzo ventricular derecho. En la embolia pulmonar grave puede haber oclusión del flujo de salida pulmonar, lo que reduce mucho el gasto cardíaco y conduce al colapso cardiovascular y la muerte.
- D. La embolia pulmonar disminuye o elimina la perfusión distal al sitio de la oclusión. Al principio, la ventilación permanece sin cambios o incluso se incrementa, lo que produce segmentos pulmonares con índices altos de ventilación-perfusión. Si existe obstrucción completa de la perfusión, se acumula el espacio muerto alveolar, lo que afecta la excreción del bióxido de carbono. Después de varias horas, la hipoperfusión reduce la producción de factor tensoactivo en las células alveolares tipo II, lo que da lugar al edema, colapso alveolar y atelectasia. Estos cambios tardíos disminuyen la ventilación. Si la perfusión en estas áreas aumenta, se originan zonas con índices bajos de ventilación-perfusión. Estas áreas representan un cortocircuito verdadero. Tanto las áreas con índices altos como los que tienen índices bajos de ventilación-perfusión contribuyen a la hipoxemia, y un dato casi universal de la embolia pulmonar es un ensanchamiento en la diferencia alveoloarterial de oxígeno (A-a  $\Delta O_2$ ).
- C. La angina puede producirse por varios mecanismos distintos. Casi 50% de los pacientes tienen cardiopatía coronaria concomitante significativa, la cual puede ocasionar la angina. Incluso sin enfermedad de las arterias coronarias, la estenosis aórtica produce hipertrofia ventricular compensatoria. La hipertrofia ventricular origina un aumento en la demanda de oxígeno y comprime los vasos que atraviesan el músculo cardíaco, lo que explica la disminución en el aporte de oxígeno. El resultado es la isquemia relativa de los miocitos. Por último, en el caso de valvas aórticas calcificadas, la embolia de calcio puede obstruir las arterias coronarias, aunque es raro que esto suceda.
- D. El pulso carotídeo es pequeño y tardío por la obstrucción fija al flujo. La hipertrofia ventricular izquierda hace que el choque de la punta se desplace en sentido lateral y se vuelva sostenido. La mayor dependencia de la contracción auricular es la causa del S<sub>2</sub> prominente. El flujo a través del orificio aórtico restringido origina el soplo mesosistólico, mientras que el flujo regurgitante causa el soplo diastólico.
- E. Una vez que aparecen los síntomas de estenosis aórtica, el pronóstico es malo sin tratamiento. La esperanza de vida es de dos años, si la angina se debe a la estenosis aórtica, y de tres años si la estenosis aórtica es la causa del síncope.

### CASO 38

### CASO 37

- A. Las tres causas más frecuentes de estenosis aórtica son anomalías congénitas (válvula unicuspíde, bicúspide o valvas fusionadas), cardiopatía reumática y enfermedad valvular degenerativa por depósitos de calcio. La causa más probable en este paciente es la cardiopatía reumática. Por lo general, la estenosis aórtica congénita se manifiesta antes de los 30 años, mientras que la estenosis aórtica degenerativa es la causa más frecuente en personas mayores de 70 años. Además, este paciente tiene antecedentes de faringitis estreptocócica, lo que sugiere la posibilidad de cardiopatía reumática.
- B. El síncope en la estenosis aórtica casi siempre se debe al descenso en la perfusión cerebral por la obstrucción fija, pero también puede suceder por arritmias auriculares transitorias con pérdida de la contribución auricular efectiva al llenado ventricular. Las arritmias originadas en el tejido ventricular también son más frecuentes en pacientes con estenosis aórtica y pueden ocasionar síncope.
- A. El diagnóstico más probable en este paciente es la enfermedad coronaria, y especialmente angina de pecho. Ya que los síntomas sólo aparecen durante el esfuerzo y han permanecido estables durante varios meses, este paciente podría clasificarse en el grupo de angina estable. Si el dolor ocurriera en reposo, cada vez con menos actividad, con mayor frecuencia o mayor duración a pesar de niveles de actividad similares, el trastorno se clasificaría como angina inestable.
- B. Por mucho, la causa más frecuente de enfermedad coronaria es la aterosclerosis de las grandes arterias epicárdicas, y ésta es la causa más probable en este paciente. Una causa menos frecuente es el vasospasmo coronario, que se encuentra más a menudo en individuos japoneses. Lo más usual es que la angina por espasmo no se relacione con actividad física. Algunas causas raras incluyen embolias y anomalías congénitas.
- C. Este paciente tiene varios factores de riesgo cardíaco, incluidos el género masculino, antecedente familiar de enfermedad coronaria, hiperlipidemia, tabaquismo e hipertensión.
- D. El mecanismo por el cual se forman las placas ateroscleróticas aún no se conoce bien, y es objeto de un intenso debate. Parece que la aterosclerosis empieza a edades tempranas, cuando el recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos se expone a las fuerzas de fricción. La lesión resultante hace que las células endoteliales liberen moléculas de adhesión celular vascu-



lar a las que se unen los monocitos y entran al subendotelio, donde captan las moléculas de LDL oxidada y se transforman en células espumosas. El endotelio dañado, junto con las células espumosas, forma la estría grasa característica de la aterosclerosis. La LDL oxidada induce la liberación de citocinas e inhibe al óxido nítrico. El músculo liso vascular se mueve de la túnica media a la íntima, donde prolifera, deposita colágeno y matriz y capta moléculas de LDL oxidada para formar las células espumosas. También se acumulan células T en la placa en crecimiento. Las células T, las células de músculo liso y las células endoteliales producen varias citocinas y factores de crecimiento que estimulan la migración y proliferación de más células. Al final, la pared engrosada y distorsionada de la arteria capta calcio, lo que crea una placa frágil.

- E. El dolor precordial se debe a isquemia miocárdica, que ocurre cuando la demanda cardíaca de oxígeno rebasa el aporte del mismo. En el caso de la angina estable, se produce el estrechamiento fijo de una o más arterias coronarias por placas ateroscleróticas. Cuando el paciente practica ejercicio, la demanda miocárdica de oxígeno aumenta, pero el flujo sanguíneo se vuelve insuficiente por la disminución en el diámetro de las arterias coronarias, de modo que el aporte cardíaco de oxígeno es inadecuado. El dolor precordial se atribuye a la isquemia; sin embargo, se ha demostrado que hasta 80% de todos los episodios isquémicos son asintomáticos. Cuando se presenta, se cree que el dolor precordial se desencadena por la liberación de adenosina, lo que estimula las fibras aferentes simpáticas que inervan la aurícula y el ventrículo. Luego estas fibras atraviesan los ganglios simpáticos y cinco raíces torácicas de la médula espinal. Estas fibras convergen con fibras de otras estructuras en la médula espinal, lo que explica la sensación frecuente de dolor en la pared torácica, la espalda y el brazo.

### CASO 39

- A. El diagnóstico probable en este paciente es pericarditis.  
 B. La causa más frecuente de pericarditis es la infección. Aunque las bacterias, protozoarios y hongos pueden causar este problema, los virus son los patógenos más frecuentes, en especial el coxsackievirus. La infección por este virus es la causa más probable en este paciente, dada su juventud, ausencia de enfermedades subyacentes y el pródrómo viral. La pericarditis también ocurre después de alguna lesión, como infarto miocárdico, toracotomía, traumatismo torácico o radioterapia. Las causas menos frecuentes incluyen enfermedades vasculares del colágeno (lupus eritematoso, esclerodermia, artritis reumatoide), neoplasias e insuficiencia renal.  
 C. Es probable que el dolor torácico se deba a la inflamación pericárdica. La naturaleza pleurítica del dolor

puede ser consecuencia de la inflamación de la pleura adyacente.

- D. El ruido que se escucha en la exploración cardíaca es característico de un frote pericárdico, que es patognomónico de pericarditis. Se cree que se origina por la fricción entre las superficies pericárdicas visceral y parietal. Los tres componentes son atribuibles a los movimientos rápidos de las cámaras cardíacas. El componente sistólico se relaciona con la contracción ventricular y es el que se escucha más a menudo. Existen dos componentes diastólicos: uno en la diástole temprana que resulta del llenado ventricular rápido y otro en la parte tardía de la diástole ocasionado por la contracción auricular. Muchas veces, los dos componentes diastólicos se fusionan, por lo que es más usual escuchar un frote con dos componentes.  
 E. Una complicación de la pericarditis es el derrame pericárdico. El inicio súbito del derrame pericárdico puede ocasionar un taponamiento. Esta adición súbita de líquido aumenta la presión pericárdica hasta el nivel de las presiones auricular y ventricular derechas, lo que ocasiona colapso de las cámaras y llenado inadecuado. Los datos físicos consistentes con el taponamiento incluyen aumento en la presión venosa yugular, hipotensión, pulso paradójico y ruidos cardíacos amortiguados.

Una segunda complicación de la pericarditis es la fibrosis, que ocasiona pericarditis constrictiva. En este caso, el llenado diastólico inicial es normal, pero se detiene en forma súbita por el pericardio fibrótico rígido. Es probable que el cese en el llenado sea la causa del chasquido diastólico que se escucha en esta enfermedad. Además, por el flujo limitado hacia el corazón, se eleva la presión venosa sistémica y, como consecuencia la presión venosa yugular. También puede encontrarse el signo de Kussmaul, que es el aumento inadecuado en la presión venosa yugular durante la inspiración. Al final, las presiones venosas sistémicas elevadas pueden conducir a la acumulación de líquido en el hígado y en el espacio intraperitoneal, lo que se manifiesta como hepatomegalia y ascitis.

### CASO 40

- A. Por lo general, la hipertensión se define como una cifra de presión arterial mayor de 140/90 mmHg en tres visitas consecutivas al consultorio médico y prehipertensión como presiones arteriales de 120 a 139/80 a 89 mm Hg. Aunque es cierto que este paciente tiene la presión arterial alta en esta visita, no puede diagnosticarse aún la hipertensión.  
 B. En la hipertensión grave de larga evolución puede observarse retinopatía hipertensiva, la cual incluye estrechamiento de las arteriolas o incluso hemorragias y exudados retinianos. Es posible detectar el crecimiento cardíaco debido a hipertrofia por el desplazamiento y la prominencia del choque de la punta cardíaca en

la palpación torácica. también es posible encontrar un ruido  $S_4$  en la auscultación cardíaca.

- C. Las complicaciones de la hipertensión incluyen aterosclerosis acelerada que ocasiona cardiopatía isquémica, eventos vasculares cerebrales trombóticos, hemorragias cerebrales e insuficiencia renal. En la hipertensión severa puede haber encefalopatía.
- D. Por mucho, el tipo más frecuente de hipertensión es el esencial, y es probable que ése sea el caso en este paciente. Como el paciente es afroamericano, es factible que la sensibilidad a la sal sea un factor contribuyente. Otras causas relativamente frecuentes son la enfermedad renal difusa, medicamentos, trastornos arteriales renales y trastornos neurológicos. Las menos frecuentes son la coartación de la aorta, exceso de mineralocorticoides y exceso de catecolaminas.

### CASO 41

- A. Los cuatro tipos fisiopatológicos principales de choque son hipovolémico, distributivo, cardiógeno y obstructivo. Por la edad de la paciente, el antecedente de trauma grave y los hallazgos físicos, el tipo más probable en este caso es el choque hipovolémico.
- B. En el choque hipovolémico, la disminución en el volumen sanguíneo da origen a la perfusión insuficiente de los tejidos. Esto conduce al aumento en la glucólisis anaerobia con producción de ácido láctico. La acidosis láctica tiene un efecto depresor en el miocardio, reduce la capacidad de respuesta vascular periférica a las catecolaminas y puede ocasionar coma. El descenso en la presión arterial media disminuye las descargas de los barorreceptores, lo que incrementa la descarga vasomotora. Esto produce vasoconstricción generalizada, que en la piel explica la frialdad y la palidez.
- C. Existen cinco causas de choque hipovolémico: hemorragia, traumatismo, intervención quirúrgica, quemaduras y pérdida de líquidos corporales por vómito o diarrea. Esta paciente sufrió un accidente automovilístico, lo que produjo un choque traumático debido a la pérdida de sangre hacia el abdomen, como lo sugieren los datos de la exploración física.

### CASO 42

- A. Otros datos que deben investigarse en los antecedentes incluyen dolor torácico (12%), rubor (14%), transpiración excesiva (50%), desmayo (40%) y síntomas digestivos como náuseas y vómito (19%), dolor abdominal (14%) y diarrea (6%).

Además, se debe obtener antecedentes médico o familiar de enfermedades genéticas que aumenten el riesgo de feocromocitoma, así como también una historia clínica familiar de feocromocitoma independiente de otros síndromes genéticos. Aproximadamente 20 a 30% de los feocromocitomas es familiar. Alrededor de 50% de los casos familiares

son causados por 1 de 3 síndromes: neurofibromatosis tipo 1, síndrome de von Hippel-Lindau y neoplasia endocrina múltiple tipo II (NEM-II). El remanente parece deberse a mutaciones en varios genes, incluyendo *RET*, *VHL*, *SDHB* y *SDHD*.

- B. Por lo general, el feocromocitoma se diagnostica con la demostración de concentraciones exageradas de catecolaminas o los productos de su degradación en la orina o plasma. Los aumentos en las concentraciones de metanefrina plasmática son mayores y más consistentes que los aumentos en las catecolaminas plasmáticas o metanefrinas urinarias. Por lo general es suficiente un estudio confiable que muestra valores aumentados de metanefrinas plasmáticas o urinarias para establecer el diagnóstico. Si el paciente tiene síntomas paroxísticos, puede ser necesaria la obtención cronometrada de muestras de sangre o de orina durante un episodio para establecer el diagnóstico. La administración de clonidina, 0.3 mg orales, también se puede usar para diferenciar a los pacientes con feocromocitoma de aquellos con hipertensión esencial. La clonidina por lo general suprime la actividad del sistema nervioso simpático y disminuye de manera sustancial los valores de noradrenalina plasmática, por la reducción de la presión arterial. Sin embargo, en pacientes con feocromocitoma, la clonidina tiene poco o ningún efecto sobre la presión arterial o la concentración de catecolamina plasmática, porque estos tumores se comportan de manera autónoma.
- C. Como tumor de tejido medular suprarrenal, el feocromocitoma ocasiona síntomas por exceso de catecolaminas. La ansiedad, cefalea y palpitaciones son efectos directos de la descarga de catecolaminas; la pérdida de peso es secundaria a uno de los efectos metabólicos de los altos valores circulantes de catecolaminas. Estos efectos incluyen aumento en el índice metabólico basal y aumento en la glucólisis y gluconeólisis, lo que origina hiperglucemia y glucosuria.

### CASO 43

- A. Esta paciente parece sufrir esofagitis por reflujo. Normalmente, el esfínter esofágico inferior contraído de manera tónica proporciona una barrera efectiva para el reflujo de ácido del estómago de regreso hacia el esófago. Esto se refuerza por las ondas peristálticas esofágicas secundarias, en respuesta a la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior. La efectividad de esa barrera se puede alterar por la pérdida de tono del esfínter esofágico inferior, el aumento de frecuencia de las relajaciones transitorias, la pérdida de la peristalsis secundaria después de una relajación transitoria, el aumento del volumen del estómago o presión, o el aumento en la producción de ácido, todo lo cual puede hacer más probable el reflejo del contenido estomacal ácido suficiente para causar dolor o erosión. El reflujo recurrente puede dañar la mucosa, ocasionando inflamación, de ahí el término "esofagitis por reflujo". El reflujo recurrente por sí mismo

predispone a reflujo adicional porque la cicatrización que ocurre al sanar el epitelio inflamado convierte progresivamente al esfínter esofágico inferior en una barrera menos competente.

- B. Muchos factores como la elección del alimento (p. ej., chocolate), medicamentos como benzodiazepinas y el tabaquismo disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior que ocasiona reflujo del contenido gástrico rico en ácido dentro del lumen esofágico. Este proceso se exagera por la noche cuando está acostada para dormir.
- C. La complicación más común es el desarrollo de estenosis en el esófago distal. La obstrucción progresiva, inicialmente para alimento sólido y más tarde para líquido, se presenta como disfagia. Otras complicaciones del reflujo recurrente incluyen hemorragia o perforación; ronquera, tos o sibilancias, y neumonía debido a aspiración de contenido gástrico dentro de los pulmones, en particular durante el sueño. Los estudios epidemiológicos sugieren que el tabaquismo y el abuso de alcohol asociados con reflujo recurrente ocasionan un cambio en el epitelio esofágico, de histología escamosa a columnar, llamado esófago de Barrett. En 2 a 5 % de casos, el esófago de Barrett lleva al desarrollo de adenocarcinoma esofágico.

#### CASO 44

- A. La secreción excesiva de ácido y la disminución en los mecanismos de defensa de la mucosa predisponen al desarrollo de enfermedad acidopéptica, específicamente úlcera gástrica. Se cree que la mayor parte de estas úlceras están relacionadas con defensas mucosas deterioradas, porque el ácido y la capacidad secretora de la pepsina de algunos pacientes afectados son normales o aun por debajo de lo normal. Se han propuesto los defectos de motilidad como contribuyentes al desarrollo de úlcera gástrica en por lo menos tres maneras: 1) por una tendencia del contenido duodenal para refluir hacia atrás a través de un esfínter pilórico incompetente (los ácidos biliares en el material de reflujo duodenal actúan como un irritante y pueden ser un contribuyente importante para una barrera mucosa disminuida contra el ácido y la pepsina); 2) por el retraso en el vaciamiento del contenido gástrico, incluyendo material de reflujo dentro del duodeno, y 3) por el retraso en el vaciamiento gástrico y, por tanto, la retención de alimento que origina aumento de la secreción de gastrina y de la producción de ácido gástrico. No se sabe si estos defectos de motilidad son una causa o una consecuencia de la formación de úlcera gástrica. La isquemia de la mucosa también puede tener una participación en el desarrollo de una úlcera gástrica (véase siguiente respuesta B). Se han identificado subgrupos de pacientes con úlcera gástrica con cada uno de estos defectos. Por tanto, los factores de riesgo (ingestión de AINE, tabaquismo, estrés psicológico, infección por *H. pylori*) que se han asociado con úlcera gástrica probablemente actúan por

medio de la disminución de uno o más mecanismos de la defensa de la mucosa.

- B. Se sabe que las prostaglandinas aumentan el flujo sanguíneo mucoso, así como la secreción de bicarbonato y moco, y estimulan la reparación y renovación celular de la mucosa. Por tanto, su deficiencia debida a la ingestión de AINE u otras agresiones, puede predisponer a gastritis y a úlcera gástrica, como podría la disminución de la secreción de bicarbonato o de moco debida a otras causas.
- C. *H. pylori* puede causar enfermedad acidopéptica por múltiples mecanismos, incluyendo la transducción alterada de la señal, que ocasiona un aumento en la inflamación, aumento en la secreción ácida y una disminución en las defensas de la mucosa. También puede afectar la apoptosis en el sistema gastrointestinal. A pesar del elevado índice de asociación de inflamación con infección por *H. pylori*, la participación importante de otros factores está indicada por el hecho de que tan sólo alrededor de 15% de los individuos infectados por *H. pylori* nunca desarrolla una úlcera clínicamente significativa. Estos otros factores (genéticos y ambientales, como el tabaquismo), deben ser responsables de las variaciones individuales y son fisiopatológicamente importantes. Sin embargo, la función de *H. pylori* es de particular importancia clínica porque, de los pacientes que no desarrollan enfermedad acidopéptica, la mayoría tiene infección por *H. pylori*. Más aún, el tratamiento que no erradica *H. pylori* se asocia con recurrencia rápida de enfermedad acidopéptica en la mayoría de los pacientes. Los estudios recientes también han asociado las diferentes cepas de *H. pylori* con diferentes formas y grados de enfermedad acidopéptica y han implicado la infección por *H. pylori* en el desarrollo de cánceres del tracto gastrointestinal. Los puntos básicos del tratamiento para este paciente incluyen la discontinuación del ibuprofeno, inhibidores de la bomba de protones para disminuir la producción de ácido y antibióticos para tratar la infección por *H. pylori*.

#### CASO 45

- A. El vaciamiento gástrico normal depende en parte del sistema nervioso entérico intrínseco y su control autónomo. La diabetes de larga evolución altera estos sistemas y produce neuropatía.  
Es probable que los valores elevados en las pruebas de glucosa en sangre capilar se deban a un mal cumplimiento con el régimen terapéutico. Esto se apoya con el antecedente de neuropatía periférica que se ha agravado en los últimos seis meses. La gastroparesia de reciente diagnóstico puede complicar los intentos para mejorar los valores de glucemia.
- B. Es posible que la diarrea sea de origen multifactorial. Las contracciones pilóricas mal coordinadas pueden permitir la entrada de grandes volúmenes de quimo al duodeno, que el intestino delgado es incapaz de manejar. Esto origina la malabsorción y ésta conduce a la

diarrea. Esta malabsorción también predispone al crecimiento bacteriano excesivo, lo que agrava aún más la diarrea.

### CASO 46

- A. Como lo indica el nombre, *E. coli* enterotóxica produce enterotoxinas que causan hipersecreción de líquidos y electrolitos hacia la luz del intestino delgado mediante la activación de la adenil ciclasa y la formación de AMP cíclico. Éste es la diarrea secretora.
- B. A diferencia de la diarrea osmótica o por malabsorción, la diarrea secretora de los pasajeros continúa a pesar de la escasa ingestión oral. La ausencia de heces sanguinolentas disminuye la probabilidad de una causa inflamatoria de la diarrea.
- C. En la mayoría de los casos de diarrea del viajero ocasionada por *E. coli*, los síntomas se limitan por sí solos. Es indispensable prevenir la deshidratación; los casos muy graves o persistentes pueden tratarse con antibióticos.

### CASO 47

- A. La enfermedad de Crohn es una enteritis regional que afecta sobre todo la parte distal del íleon y el colon, pero que también puede afectar todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, como lo demuestran las considerables úlceras aftosas bucales que se encuentran en este paciente.
- B. Aún se desconoce la patogénesis de esta enfermedad mediada por mecanismos autoinmunitarios. Se ha especulado que muchos factores contribuyen al desarrollo de la enfermedad de Crohn, incluyendo microorganismos (bacterias y virus), factores dietéticos, factores genéticos, respuestas inmunitarias defectuosas y factores psicosociales. La asociación de la enfermedad de Crohn con otros trastornos hereditarios conocidos, como fibrosis quística y espondilitis anquilosante, es evidencia indirecta de un componente genético. El intestino normal es capaz de modular respuestas inflamatorias francas a su constante bombardeo con antígenos dietéticos y microbianos en su luz. Esta modulación puede ser defectuosa en la enfermedad de Crohn, lo que origina una inflamación no controlada. Ha habido un reciente interés considerable en la participación de las citocinas, como interleucinas y el factor de necrosis tumoral (TNF), en la enfermedad de Crohn. Se han implicado en esta enfermedad los perfiles de citocina de la categoría  $T_H1$ . Los ratones a los que les falta la interleucina 10 tienen un perfil de citocina  $T_H1$  y desarrollan una inflamación del intestino parecida a la enfermedad de Crohn. Los anticuerpos monoclonales para TNF- $\alpha$  reducen la inflamación en los animales y humanos afectados.
- C. La inflamación aguda y crónica causan la evolución clínica con recidivas y remisiones. Puede haber com-

plicaciones, como obstrucción intestinal por la inflamación activa o, lo que es más frecuente, por el estrechamiento fibrótico crónico. Otras complicaciones conocidas de la enfermedad de Crohn son las fistulas, abscesos, enfermedad perianal, carcinoma y malabsorción.

- D. Existen manifestaciones metabólicas ajenas al tubo digestivo que incluyen artritis migratoria, trastornos inflamatorios de la piel, ojo y mucosas, cálculos biliares por la malabsorción de las sales biliares del íleo terminal y nefrolitiasis por el aumento de la absorción de oxalato. La amiloidosis es una complicación grave de la enfermedad de Crohn, ya que es una enfermedad tromboembólica.

### CASO 48

- A. La enfermedad diverticular (diverticulosis) comúnmente afecta a personas mayores y se debe a la herniación de la mucosa y submucosa a través de la capa muscular del colon. Hay anomalías estructurales y funcionales que contribuyen al desarrollo del padecimiento. Es probable que haya compromiso de la integridad estructural de la capa muscular porque el tejido conjuntivo es anormal. La anomalía funcional se refiere al desarrollo de un gradiente de presión entre la luz del colon y el espacio peritoneal, resultado de las contracciones vigorosas de las paredes necesarias para impulsar las heces por el colon. Se crean presiones más altas para compensar la ingestión deficiente de fibra en la dieta que no permite obtener un volumen fecal normal. Los datos epidemiológicos apoyan esta afirmación, ya que la incidencia de la enfermedad diverticular ha aumentado con el consumo de alimentos pobres en fibra y el estreñimiento consecuente.
- B. Deben evitarse los opioides para controlar el dolor abdominal, ya que elevan en forma directa la luz intraluminal y aumentan el riesgo de perforación.
- C. La diverticulosis se acompaña de dos complicaciones importantes. La hemorragia diverticular por la rotura de arterias intramurales hacia los divertículos es causa frecuente de hemorragia gastrointestinal baja en los ancianos. La diverticulitis como la que se observa en este paciente se debe a la inflamación local en la pared del divertículo, como respuesta a la irritación por la retención de la material fecal. Por lo general, hay fiebre, dolor abdominal y diarrea o estreñimiento. La infección local puede evolucionar hasta un absceso, con o sin perforación, que amerita intervención quirúrgica.

### CASO 49

- A. La hepatitis aguda es un proceso inflamatorio con muerte celular en el hígado que se inicia por la infección viral o la exposición a tóxicos. Los fármacos prescritos o sin prescripción son desencadenantes frecuentes

### CASO 50

A. Este paciente tiene hepatitis B crónica. La ausencia de episodios agudos recurrentes y de compromiso extrahepático sugiere una infección persistente crónica. Los marcadores histológicos, serológicos y autoinmunitarios adicionales ayudan a establecer con más precisión si la hepatitis B es una infección persistente crónica o crónica activa.

B. Cerca de 5% de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B establecen una respuesta inmunológica que no elimina al virus del hígado, lo que origina un estado de portador crónico. Aproximadamente 66% de estos pacientes evolucionan hasta el desarrollo de infección crónica persistente, caracterizada por un curso relativamente benigno y progresión rara a la cirrosis. El resto desarrolla la enfermedad crónica activa con cambios histológicos como necrosis fragmentaria, inflamación portal, distorsión de la arquitectura lobulillar y fibrosis. Los pacientes con hepatitis crónica activa tienen mayor riesgo de progresión a la cirrosis e independientemente de este riesgo

C. La ictericia evidente en piel y escleróticas durante la exploración física sugiere hiperbilirrubinemia por colestasis intrahepática debida a la lesión aguda del hígado. Como consecuencia, la bilirrubina conjugada se excreta hacia la bilis, lo que explica la aparición de heces con color de arcilla. La bilirrubina conjugada también sale de los hepatocitos a la corriente sanguínea y sus metabolitos hidrosolubles se excretan por vía renal, lo que oscurece la orina. Estos cambios en las heces y orina preceden a menudo a la ictericia clínicamente evidente. El tono amarillento de la piel es un reflejo de la acumulación de metabolitos de la bilirrubina insolubles en agua en la piel, y casi nunca se aprecia en la exploración hasta que el nivel sérico de bilirrubina es mayor de 2.5 mg/dL.

### CASO 51

A. Se desconoce el mecanismo exacto de la lesión hepática inducida por alcohol, pero se cree que la gran distorsión de la arquitectura hepática, el depósito de tejido fibroso con cicatrización y la formación de nodulos regenerativos son resultado de múltiples procesos. El consumo crónico de alcohol se acompaña de alteración en la síntesis de proteínas, peroxidación de lípidos y formación de acetaldehído, el cual interfiere con la integridad de los lípidos de membrana e interrumpe las funciones celulares. Otros mecanismos implicados son la hipoxia local y la citotoxicidad mediada por anticuerpos.

B. En parte, la hipertensión portal es la causa de muchas de las complicaciones de la cirrosis, incluyendo ascitis clínica aparentemente, un signo de enfermedad hepática asociada con mala supervivencia a largo plazo. Aunque ninguna hipótesis sola puede explicar su patología, la hipertensión portal y la retención renal de sodio inapropiada son elementos importantes de cualquier teoría. La hipertensión portal cambia la estructura hepatocelular aumentando la resistencia vascular intrahepática, y esto eleva las presiones sinusoidales que se transmiten a la vena porta y a otros lechos vasculares. Fosteroicamente se produce la esplenomegalia y cortocircuitos portosistémicos. Los vasodilatadores como el óxido nítrico se desvían del hígado y no se eliminan de la circulación, lo que ocasiona vasodilatación arteriolar periférica. El riñón percibe este descenso en la perfusión de la arteria renal secundaria a la vasodilatación como una deficiencia en el volumen intravascular, por lo que fomenta la reabsorción de sodio y agua. La retención de líquido incrementa la presión hidrostática y rebasa a la presión oncótica, lo que en la vena porta conduce al desarrollo de ascitis. En cuanto sobrepasa la capacidad del drenaje linfático, la ascitis se acumula en el peritoneo.

C. La infección agregada por hepatitis D aumenta la probabilidad de hepatitis crónica activa más allá de lo usual después de una infección por hepatitis B. La infección de insuficiencia hepática fulminante se acompaña de una alta incidencia de insuficiencia hepática fulminante.

D. El daño mediado por mecanismos inmunológicos se apoya en los resultados de la biopsia hepática que muestran inflamación con infiltrado linfocítico. El DNA viral se integra al genoma de la célula infectada y esta expresa antígenos virales en su superficie asociados con los determinantes HLA de clase I. El grado de la lesión depende mucho de la replicación viral y de la respuesta inmunológica del huésped.

A. Este paciente tiene hepatitis B crónica. La ausencia de episodios agudos recurrentes y de compromiso extrahepático sugiere una infección persistente crónica. Los marcadores histológicos, serológicos y autoinmunitarios adicionales ayudan a establecer con más precisión si la hepatitis B es una infección persistente crónica o crónica activa.

B. Cerca de 5% de los pacientes con infección aguda por el virus de la hepatitis B establecen una respuesta inmunológica que no elimina al virus del hígado, lo que origina un estado de portador crónico. Aproximadamente 66% de estos pacientes evolucionan hasta el desarrollo de infección crónica persistente, caracterizada por un curso relativamente benigno y progresión rara a la cirrosis. El resto desarrolla la enfermedad crónica activa con cambios histológicos como necrosis fragmentaria, inflamación portal, distorsión de la arquitectura lobulillar y fibrosis. Los pacientes con hepatitis crónica activa tienen mayor riesgo de progresión a la cirrosis e independientemente de este riesgo

C. La ictericia evidente en piel y escleróticas durante la exploración física sugiere hiperbilirrubinemia por colestasis intrahepática debida a la lesión aguda del hígado. Como consecuencia, la bilirrubina conjugada se excreta hacia la bilis, lo que explica la aparición de heces con color de arcilla. La bilirrubina conjugada también sale de los hepatocitos a la corriente sanguínea y sus metabolitos hidrosolubles se excretan por vía renal, lo que oscurece la orina. Estos cambios en las heces y orina preceden a menudo a la ictericia clínicamente evidente. El tono amarillento de la piel es un reflejo de la acumulación de metabolitos de la bilirrubina insolubles en agua en la piel, y casi nunca se aprecia en la exploración hasta que el nivel sérico de bilirrubina es mayor de 2.5 mg/dL.

etanol sobre la médula ósea. La aparición frecuente de equimosis en este paciente demostrada por la prolongación del tiempo de protrombina demuestra la coagulopatía que se observa en la cirrosis y la enfermedad hepática crónica. Como resultado de la excreción inadecuada de bilis, se altera la absorción de la vitamina K liposoluble, necesaria para la activación de factores de coagulación específicos. Aunado con lo anterior, la síntesis hepática insuficiente de otros factores de coagulación produce coagulopatía.

### CASO 52

- A. La enfermedad de las vías biliares es causa frecuente de pancreatitis. Se cree que el fenómeno desencadenante es la obstrucción del conducto colédoco y el conducto pancreático principal por un cálculo biliar alojado en el ámpula de Vater. La lesión parenquimatosa se produce por el reflujo local de bilis o del contenido duodenal. También se ha propuesto que la inflamación se debe a las toxinas bacterianas o a los ácidos grasos libres transportados de la vesícula biliar al páncreas a través de los linfáticos.
- B. Aunque la coledocolitiasis parece ser la causa más probable de la pancreatitis aguda en este caso, deben considerarse otras causas, como el consumo de alcohol, una infección (viral, bacteriana o parasitaria), fármacos concomitantes, intervenciones quirúrgicas recientes, alguna enfermedad reumatológica y antecedente familiar de pancreatitis. Los estudios de laboratorio, como la concentración de calcio y el panel de lípidos, incluyendo triglicéridos, ayudarían a descartar causas metabólicas importantes de pancreatitis. Sin embargo, cabe mencionar que la causa de la pancreatitis permanece sin aclarar a pesar de su desarrollo en aproximadamente 25% de los casos. Para ayudar a guiar el pronóstico, los criterios de Ranson requieren una valoración de la cuenta de leucocitos, glucosa sérica, LDH y AST.
- C. El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda puede causarse en parte por las enzimas pancreáticas activadas, como las fosfolipasas circulantes, que se liberan a la circulación sistémica e interfieren con la función normal del factor tensoactivo pulmonar. Además, la liberación sistémica de familias tanto CC como CXC de citocinas y endotoxinas que empieza poco después del inicio del dolor y alcanza su nivel máximo 36 a 48 h después corresponde con el marco temporal del marcado deterioro clínico observado. En particular, la sustancia P, la neurocinina-1, y el factor activador de plaquetas (PAF) están implicados en las respuestas proinflamatorias observadas en la lesión pulmonar aguda asociada con pancreatitis.

### CASO 53

- A. El alcoholismo es la causa más importante de pancreatitis crónica, ya que produce 70 a 80% de los

casos. El riesgo tiene una relación directa con la duración y cantidad del consumo alcohólico, pero en realidad sólo 5 a 10% de los bebedores intensos desarrolla la enfermedad.

- B. Se cree que el etanol induce la secreción de proteínas pancreáticas insolubles que se calcifican y obstruyen el conducto pancreático. Esto ocasiona fibrosis progresiva y destrucción ulterior del tejido glandular. Además, la deficiencia de antioxidantes en la dieta, como el cinc y el selenio, permiten la acumulación de radicales libres tóxicos. A diferencia de otras formas de pancreatitis crónica, la enfermedad relacionada con el etanol puede evolucionar a partir de múltiples episodios de pancreatitis aguda grave.
- C. La malabsorción de grasas es una marca distintiva de la insuficiencia pancreática grave. La inflamación de larga duración y la fibrosis de la pancreatitis crónica destruyen el tejido exocrino y ocasionan una entrega inadecuada de enzimas digestivas al duodeno en los estados prandial y posprandial. La disminución de la entrega de bicarbonato fracasa para inhibir la inactivación ácida gástrica de enzimas y ácidos biliares. Como resultado, las sales biliares se precipitan y se altera la formación de micelas necesaria para la absorción intestinal de grasa. Además, el consumo crónico de alcohol puede reducir por separado una disfunción en el páncreas exocrino por la inhibición directa de las vías colinérgicas y de la colecistocinina.
- D. Los inhibidores de la bomba de protones pueden ser un tratamiento adyuvante útil junto con la reposición de enzimas pancreáticas, ya que disminuyen la secreción posprandial gástrica de ácido, que es un fenómeno frecuente en pacientes con insuficiencia pancreática grave.

### CASO 54

- A. La ley de Courvoisier distingue las causas de los datos en la vesícula biliar que se encuentran durante la exploración física. La presencia de la vesícula biliar palpable hace que los cálculos biliares en el colédoco sean menos probables que el carcinoma pancreático, ya que las litiasis casi siempre ocasionan inflamación con cicatrización ulterior, lo que reduce (y no incrementa) el tamaño de la vesícula biliar.
- B. Los adenocarcinomas pancreáticos pueden manifestarse con anemia, enfermedad tromboembólica migratoria o coagulación intravascular diseminada. Las coagulopatías se deben a las tromboplastinas liberadas en las secreciones mucinosas del adenocarcinoma.
- C. Los factores clínicos con valor pronóstico incluyen el tamaño, el sitio, la etapa clínica del tumor, presencia de metástasis en ganglios linfáticos, tipo de intervención quirúrgica, anemia que amerite transfusión sanguínea, estado funcional y radioterapia coadyuvante. También hay factores no clínicos que influyen en el pronóstico, como los datos histológicos, citometría del flujo de DNA y análisis de ploidía, los tumores diploides representan un subgrupo algo menos

agresivo de la enfermedad. El mal pronóstico final (< 5% a cinco años de supervivencia, y sólo 15 a 20% de pacientes a los que se les realizaron resecciones curativas de tumor viven > 5 años) puede ser atribuido principalmente a la avanzada etapa de la enfermedad al tiempo que presenta, de manera clínica, un índice de expansión local del tumor y diseminación sistémica temprana.

### CASO 55

- A. El resumen clínico y los niveles elevados de creatinina (CK) sugieren necrosis tubular aguda (NTA) inducida por rhabdomiólisis. Las lesiones por aplastamiento liberan mioglobina a la corriente sanguínea, la cual se precipita en los túbulos renales y causa toxicidad intrarrenal con insuficiencia ulterior. Con este defecto subyacente, es posible que el tratamiento antibiótico agrave la situación o induzca una nefritis intersticial inflamatoria separada. La ausencia de hipertensión documentada hace menos probable la necrosis tubular aguda mediada por isquemia.
- B. La excreción fraccional de sodio, derivada de la medición de la concentración urinaria y plasmática de sodio y creatinina, es un reflejo de la capacidad del riñón para generar orina concentrada. Esta función se pierde en presencia de necrosis tubular aguda y es probable que la osmolaridad urinaria de esta paciente sea inferior a 350 mosm/L. Lo más frecuente en caso de necrosis tubular aguda inducida por mioglobinuria es que la excreción fraccional de sodio sea mayor a 2%, pero en algunos casos de rhabdomiólisis esta cifra puede ser menor a 1%.
- C. Las bases del tratamiento incluyen mantenimiento de diuresis alcalina vigorosa para prevenir la precipitación de mioglobina en los túbulos y ajuste de los antibióticos que se eliminan por vía renal para prevenir un efecto nefrotóxico adicional.

### CASO 56

- A. Es probable que esta paciente sufra osteoporosis, acelerada por la insuficiencia renal subyacente. La patogénesis del trastorno óseo es multifactorial. El calcio no se absorbe bien en el intestino por la disminución en los valores de vitamina  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ . El resultado es la hipocalcemia, la cual se exacerba por los valores séricos elevados de fosfato debidos a la disminución en la excreción de fosfato en los riñones. Las bajas concentraciones séricas de calcio y la hiperfosfatemia inducen la secreción de la hormona paratiroidea, la cual agota el calcio óseo y contribuye a la osteomalacia y osteoporosis. También participan la menor capacidad de respuesta del hueso a la vitamina  $\text{D}_3$  y la acidosis metabólica crónica.
- B. A menudo, la fatiga fácil se atribuye a la agravación de la anemia normocrómica normocítica que se produce en la insuficiencia renal. Esto sucede sobre todo por

la alteración en la síntesis de eritropoyetina renal con pérdida del efecto estimulante en la médula ósea. Para mejorar los síntomas, se inicia eritropoyetina exógena para elevar el hematócrito de 25 a 28% típico de los pacientes con insuficiencia renal crónica.

- C. La presencia del frote pericárdico sugiere pericarditis relacionada con uremia. Se cree que esto se explica por las toxinas urémicas que irritan e inflaman el pericardio. La ausencia de este dato, la falta de asterixis y la claridad mental sugieren que a pesar de la insuficiencia renal crónica por el momento la paciente no tiene evidencia de uremia.

### CASO 57

- A. El edema periférico es esencial para el diagnóstico de síndrome nefrótico y se produce cuando el nivel sérico de albúmina cae a menos de 3 mg/dL. Sin embargo, el edema es una consecuencia directa de la retención de sodio por el descenso en el índice de filtración glomerular ocasionado por la enfermedad renal y no por la disminución en la presión oncótica plasmática debido a la hipoalbuminemia.
- B. Como el nombre sugiere, la enfermedad con cambios mínimos se acompaña de pocos o ningún cambio aparente en el estudio con microscopio óptico, a diferencia de otros subtipos de glomerulonefritis que se acompañan de grados variables de esclerosis segmentaria o engrosamiento de la membrana basal. Por lo general, la tinción inmunofluorescente no muestra datos notables, en tanto que la glomerulonefritis membranosa se caracteriza por depósitos uniformes de IgG y C3 a lo largo de las asas capilares. Sin embargo, los cambios patológicos son más evidentes en la microscopia electrónica, la cual revela obliteración de los procesos pediculares epiteliales. La enfermedad de cambios mínimos casi siempre se observa en niños, pero cuando se encuentra en adultos puede ser idiopática o puede seguir a una infección de vías respiratorias superiores, puede asociarse con enfermedades neoplásicas como la de Hodgkin o relacionarse con reacciones por hipersensibilidad.
- C. El síndrome nefrótico se acompaña de un estado hipercoagulable ocasionado por la pérdida de otras proteínas, además de la albúmina, que participan en la coagulación normal, como la antitrombina III y las proteínas C y S. La inmovilización por una estancia prolongada en el hospital coloca a este paciente en un mayor riesgo de trombosis venosa profunda.

### CASO 58

- A. Este paciente se presenta con el primer episodio de enfermedad litiasica renal. Lo más frecuente es que los cálculos contengan calcio y sean reflejo de hipocalciuria idiopática. El hiperparatiroidismo y la hiperuricosuria son otras causas importantes de cálculos de calcio. Si el paciente puede recolectar un cálculo

expulsado, el análisis de su composición ayudaría al diagnóstico del subtipo de trastorno para adaptar el tratamiento.

- B. Después de controlar el dolor, el paciente puede regresar a casa; debe reforzarse la hidratación adecuada con 2 L/día. La hidratación puede diluir las sustancias desconocidas que predisponen al desarrollo de cálculos y minimizan la probabilidad de precipitación de calcio en la nefrona. Las dietas ricas en proteína en los sujetos que forman cálculos predisponen a la nefrolitiasis de calcio recurrente. Esto se debe al aumento transitorio en la reabsorción de calcio y al aumento en la filtración a través de la nefrona como respuesta a una carga proteínica que estimula el índice de filtración glomerular. Hay que evitar la dieta rica en sodio porque éste predispone a la excreción de calcio y aumenta la saturación de urato monosódico, el cual actúa como nicho para el desarrollo de cálculos de oxalato cálcico. Por último, puede considerarse la complementación con citrato por su capacidad para quelar el calcio en solución, con el que forma complejos solubles, a diferencia del oxalato o fosfato de calcio.
- C. Los fragmentos de cálculos de la pelvis renal que se desprenden y viajan por el uréter producen el síndrome doloroso conocido como cólico renal. La distensión al nivel de la pelvis renal, el uréter o la cápsula renal produce dolor, el cual puede ser muy intenso en caso de una obstrucción aguda.

### CASO 59

- A. El hiperparatiroidismo primario produce la mayor parte de los casos de hipercalcemia en los pacientes ambulatorios. Dada la naturaleza crónica de los síntomas de esta mujer y el antecedente de litiasis renal recurrente, éste es el diagnóstico más probable. Sin embargo, la hipercalcemia de neoplasias malignas es otra causa importante a considerar, sobre todo en personas mayores. Los medicamentos también ocasionan hipercalcemia, en particular el litio y los diuréticos tiacídicos. Otras causas incluyen la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, tirotoxicosis, enfermedades granulomatosas, síndrome de leche-álcali e insuficiencia suprarrenal.
- B. En el hiperparatiroidismo primario hay una secreción excesiva de hormona paratiroidea (PTH) en relación con el calcio sérico. Esto se debe a un aumento en la masa celular paratiroidea y a la disminución en la sensibilidad a los valores séricos de calcio, lo que origina un defecto cualitativo en la secreción de PTH sérica.

El gen *PRAD1*, que codifica para la ciclina D1, se implicó en la patogénesis del hiperparatiroidismo primario. Las ciclinas son proteínas reguladoras del ciclo celular. El *PRAD1* y el gen que codifica para la PTH se localizan en el brazo largo del cromosoma 11. Existe un fenómeno de inversión que conduce a la yuxtaposición del dominio 5'-regulador del gen de PTH con el gen *PRAD1*, que está corriente arriba.

Esto origina una transcripción con regulación anormal del gen *PRAD1* en relación específica con la PTH. La producción excesiva del producto del gen *PRAD1*, la ciclina D1, aumenta la proliferación celular.

El gen *MEN1*, que también está en el cromosoma 11, se implicó en linajes con neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo I y hasta en el 25% de las personas con hiperparatiroidismo primario benigno no familiar. Parece que *MEN1* es un gen supresor tumoral. El hiperparatiroidismo en los síndromes NEM tipo IIa y IIb parece ser resultado de mutaciones en la proteína RET.

- C. El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se confirma por lo menos con dos mediciones simultáneas de calcio sérico y PTH intacta. Un nivel alto o normal de PTH en presencia de hipercalcemia confirma el diagnóstico.

### CASO 60

- A. La hipercalcemia se observa más a menudo en tumores sólidos, sobre todo carcinomas de células escamosas, carcinoma de células renales y carcinoma mamario. También ocurre con frecuencia en el mieloma múltiple. Es menos frecuente en caso de linfomas y leucemias. Dado el antecedente de tabaquismo prolongado en este paciente y los datos anormales en la exploración torácica, el diagnóstico más probable es carcinoma pulmonar de células escamosas.
- B. La PTH sérica debe ser indetectable y el PTHrP debe estar elevado. Esto se debe a que 70 a 80% de los casos de hipercalcemia inducida por neoplasias se deben a la secreción tumoral de PTHrP. Esto es aplicable a la hipercalcemia inducida por carcinoma de células escamosas.
- C. El PTHrP es homólogo a la PTH en su extremo amino y el receptor tipo 1 para PTH lo reconoce. Por tanto, tiene un efecto óseo y renal similar al de la hormona, incluido el aumento en la reabsorción ósea, aumento en la excreción de fosfato y disminución en la excreción renal de calcio.

### CASO 61

- A. Las glándulas paratiroides están muy próximas a la glándula tiroides, por lo que tienen riesgo de sufrir traumatismo, pérdida de la vascularización o extirpación durante una operación tiroidea. El daño en las glándulas paratiroides disminuye la liberación de PTH, con la incapacidad resultante para mantener las concentraciones séricas de calcio. Ya que la PTH es necesaria para estimular la producción renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , los valores de ésta son bajos en pacientes con hipoparatiroidismo. Esto disminuye la absorción intestinal de calcio. En ausencia de valores adecuados de PTH y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , la movilización de calcio del hueso es anormal. Además, ya que se dispone de menos cantidad de PTH para actuar en la



parte distal de las nefronas, aumenta la excreción urinaria de calcio. La combinación de estos mecanismos explica la hipocalcemia que se observa en el hipoparatiroidismo.

Es posible que haya un periodo de latencia prolongado antes de la hipocalcemia sintomática. La gravedad del hipoparatiroidismo es variable. En este caso, es probable que la paciente sólo tenga una disminución en la reserva paratiroidea y que el aumento del estrés que impone el embarazo en las glándulas paratiroides haya desencadenado la hipocalcemia sintomática.

- B. El signo de Chvostek se busca mediante el golpeteo del nervio facial en la zona anterior al oído. La sacudida de los músculos faciales del mismo lado constituye un signo positivo. El signo de Trousseau positivo se demuestra mediante la inflación del manguito del esfigmomanómetro por arriba de la presión sistólica durante 3 min. Las contracciones y espasmos dolorosos de los músculos del carpo representan el signo positivo. Ambos signos indican tetania latente secundaria a hipocalcemia.
- C. La concentración sérica de fosfato se eleva muchas veces en el hipoparatiroidismo, aunque no siempre. La hiperfosfatemia se debe a la pérdida del efecto de la PTH en el túbulo proximal para la excreción de fosfato.

## CASO 62

- A. El carcinoma medular de la tiroides es una neoplasia de células C. Ya que estas células son neuroendocrinas, tienen la capacidad para liberar varias hormonas. Es probable que la secreción de serotonina, prostaglandinas o calcitonina cause la diarrea acuosa (secretora) de este paciente. Por lo general, el rubor se debe a la producción tumoral de sustancia P o péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ambos con acción vasodilatadora.
- B. La forma más eficiente de establecer el diagnóstico es mediante aspiración de los nódulos tiroideos con aguja fina. Los resultados deben mostrar la lesión característica de células C con reacción positiva a la inmunotinción para calcitonina. También resulta conveniente medir el valor sérico de calcitonina, ya que casi siempre se eleva en presencia de carcinoma medular y se relaciona con la magnitud de la carga tumoral. Los valores de calcitonina pueden seguirse durante el tratamiento para valorar la respuesta.
- C. Como se anotó, los valores de calcitonina sérica son un medio útil para valorar la carga tumoral y para la vigilancia de la evolución de la enfermedad durante y después del tratamiento. El antígeno carcinoembrionario (ACE) sérico con frecuencia está también elevado en pacientes con carcinoma medular y se presenta en todas las etapas de la enfermedad. Los aumentos rápidos en ACE predicen un peor curso clínico.

Todos los pacientes con carcinoma medular de la tiroides deben someterse a prueba del oncogén *RET*. Aunque esta paciente niega antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple, es joven (< 40 años) y tiene antecedente de tumor bilateral, todo lo cual hace pensar en las formas hereditarias de carcinoma medular, y en especial en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM). Más de 90% de los pacientes con NEM II tienen mutaciones en *RET*. Incluso en los casos esporádicos de carcinoma medular deben realizarse pruebas para mutaciones *RET*, ya que es frecuente que existan mutaciones nuevas en este gen y los familiares pueden someterse a la detección del mismo en esta paciente.

Si es detectado el síndrome de NEM debe realizarse una prueba para feocromocitoma mediante la cuantificación de catecolaminas y sus metabolitos en orina, además de TC de las glándulas suprarrenales.

## CASO 63

- A. La genética es muy importante para determinar la masa ósea pico y su pérdida. Sin embargo, varios factores hormonales y ambientales pueden reducir la masa ósea pico determinada genéticamente o apresurar la pérdida de mineral óseo y de esta manera presentar factores importantes de riesgo de osteoporosis. El factor etiológico más importante en la osteoporosis es la deficiencia de esteroides sexuales, ya sea estrógeno en el caso de las mujeres posmenopáusicas o testosterona en los varones con hipogonadismo. Otra causa importante es el exceso de cortisol, ya sea por el uso de corticosteroides exógenos o por el exceso endógeno en el síndrome de Cushing. Otros medicamentos como la heparina, hormona tiroidea y anticonvulsivos también pueden causar osteoporosis. La inmovilización, el abuso de alcohol y el tabaquismo también son factores de riesgo importantes. La dieta, con ingestión adecuada de calcio y vitamina D, es esencial, ya que estas sustancias son necesarias para alcanzar la masa ósea máxima y minimizar la pérdida. Muchos trastornos adicionales que afectan los sistemas gastrointestinal, hematológico y del tejido conjuntivo pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis (cuadro 17-10).
- B. Es probable que esta paciente tenga una combinación de osteoporosis posmenopáusica y relacionada con la edad. La osteoporosis posmenopáusica se debe a la resorción ósea acelerada. Aunque también aumenta la formación de hueso, es insuficiente para contrarrestar la resorción ósea y el resultado es la pérdida neta de hueso. Aún no se conoce bien la base celular de la activación de la resorción ósea en la osteoporosis posmenopáusica. Los osteoclastos tienen receptores para estrógeno, lo cual puede explicar en parte su activación durante la deficiencia de estrógeno. También hay evidencia de que otras células óseas liberan citocinas estimulantes de los osteoclastos, como la interleucina 6, después de la menopausia.

Se conoce aún menos de la patogénesis de la osteoporosis relacionada con la edad o senil. También en este caso hay una discrepancia entre la formación y la resorción ósea, de tal forma que la formación de hueso no compensa la resorción. La deficiencia de calcio y  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  en la dieta es un factor patogénico importante. Conforme la gente envejece, disminuye la absorción intestinal de calcio, en tanto se conserva la pérdida renal de calcio, lo que incrementa la necesidad de calcio en la dieta. Esto sucede en la etapa en la que la mayoría de las personas disminuyen la ingestión de calcio.

Además, algunos individuos mayores pueden tener deficiencia de vitamina D, deteriorando más su capacidad para absorber el calcio. En particular, en los climas nórdicos, donde la exposición a la luz solar es reducida en los meses de invierno, los valores bajos limítrofes de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  y un hiperparatiroidismo secundario leve, son evidentes al final del invierno.

El hiperparatiroidismo secundario puede ocurrir en los ancianos como consecuencia de la disminución en la función renal. Conforme esta función disminuye, también lo hace la producción renal de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ , lo que incrementa la secreción de PTH. La disminución en la secreción de  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$  también reduce la absorción de calcio, lo que exacerba la incapacidad intrínseca del intestino del anciano para absorber calcio. Ya que parece que la capacidad de respuesta de las glándulas paratiroides al calcio se reduce con el envejecimiento, el hiperparatiroidismo que se observa en pacientes geriátricos parece ser resultado de los efectos combinados del envejecimiento sobre el riñón, el intestino y las glándulas paratiroides.

- C. Existen tres factores principales de riesgo para fracturas en osteoporosis: disminución de la densidad ósea, hueso de mala calidad y las caídas. Por cada desviación estándar de la densidad ósea media para la edad, el riesgo de fractura se eleva 2 o 3 veces. La estructura microscópica del hueso también determina su fuerza mecánica y su capacidad para soportar el estrés. Por último, es raro que haya fracturas, a menos que las personas se caigan o sufran un traumatismo por otro mecanismo. La debilidad muscular, las alteraciones visuales, los defectos en el equilibrio, el uso de sedantes y los factores ambientales (p. ej., escaleras, tapetes) son factores de riesgo importantes para las caídas y, por tanto, para las fracturas.
- D. El índice de mortalidad a seis meses debida a fractura de cadera es aproximadamente de 20%, mucho de lo cual se debe a las complicaciones de inmovilizar a una persona frágil en una cama de hospital. Las complicaciones incluyen émbolo pulmonar y neumonía. Alrededor de 50% de las personas ancianas con una fractura de cadera nunca volverán a caminar libremente de nuevo.
- E. Los tratamientos para la masa ósea reducida incluyen complementación de calcio y vitamina D, tratamiento de reemplazo de estrógenos con tratamiento de re-

emplazo hormonal o raloxifeno, medicamentos anti-resortivos, como los bifosfonatos y la calcitonina, así como la PTH.

### CASO 64

- A. La osteomalacia se debe a la deficiencia de vitamina D, deficiencia de fosfato, hipofosfatemia y a varias sustancias tóxicas (agentes que se unen con el flúor, el aluminio y el fosfato) que tienen efectos sobre los huesos. La deficiencia de vitamina D es la causa probable en esta paciente. Está confinada en su casa en una cama en un departamento en el sótano, lo que le impide la exposición adecuada a la luz solar. Es una vegetariana estricta e incluso se abstiene de ingerir productos lácteos, por lo que no tiene acceso a los complementos alimentarios. Por último, la evidencia radiográfica de seudofractura en las ramas del pubis es indicativa de osteomalacia por deficiencia de vitamina D.
- B. La deficiencia de vitamina D produce osteomalacia en dos etapas. Al principio, la disminución en la vitamina conduce al descenso en la absorción intestinal de calcio e hiperparatiroidismo secundario. El calcio sérico se mantiene a expensas del aumento en la excreción renal de fosfato e hipofosfatemia. Sin embargo, al final sobreviene la hipocalcemia. El aporte deficiente de calcio y fosfato a los huesos altera la mineralización de la matriz ósea. Por tanto, se acumula matriz osteoide o no mineralizada en las superficies formadoras de hueso.
- C. Si se tomara una biopsia de hueso para hacer una histomorfometría cuantitativa, se encuentran hendiduras osteoides y reducción en el índice de mineralización.

### CASO 65

- A. La cetoacidosis se debe a la falta grave de insulina, que se observa más a menudo en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1. Puede ser la presentación inicial de este trastorno. Sin embargo, en este paciente con un antecedente de diabetes tipo 2 de larga permanencia y la resistencia a la insulina resultante, así como insulinopenia real, se precipitó la cetosis por una infección aguda. En este caso, la celulitis grave inducida por la producción hormonal contrarregulatoria, que inhibe la acción de la insulina. Por tanto, en ausencia efectiva de insulina la lipólisis genera ácidos grasos que se convierten de manera preferencial en cuerpos cetónicos en el hígado, lo que origina la cetoacidosis.
- B. La alteración del estado mental en la cetoacidosis diabética, como sucede en el coma hiperosmolar, mantiene una relación muy cercana con el grado de hiperosmolaridad inducida por la hiperglucemia y la diuresis osmótica asociada. Existe una deshidratación intracelular profunda en el cerebro conforme el líquido se

desvía como respuesta al aumento en la osmolaridad plasmática. La osmolaridad efectiva en este paciente se calcula de la siguiente manera:  $2(132 + 3.7) + 488/18 = 298.5$ . El coma se produce cuando la osmolaridad plasmática efectiva llega a 340 mosm/L. Aunque puede haber alteraciones en el estado mental conforme la osmolaridad plasmática rebasa el límite superior normal (295 mosm/L), los pacientes casi nunca presentan más que somnolencia moderada con la osmolaridad plasmática que tiene este paciente. Por tanto, deben considerarse otras causas posibles de alteración del estado mental, como evento vascular cerebral, infección y fármacos.

- C. Este paciente tiene respiración de Kussmaul, hiperpnea que disminuye la  $PCO_2$  para compensar en forma parcial la acidosis metabólica subyacente. Es frecuente encontrar este patrón respiratorio cuando el pH sanguíneo es menor de 7.20. Además, el olor afrutado detectado en su aliento se debe al cetoácido acetona producido en este trastorno.
- D. Las bases del tratamiento para la cetoacidosis diabética incluyen tratamiento concomitante con insulina, agua libre y reposición de electrolitos. La diuresis osmótica produce una pérdida importante de agua libre y deficiencia del potasio corporal total. Sin embargo, el valor sérico de potasio parece normal por la desviación de este electrolito de las células al espacio extracelular inducida por la acidosis, la hiperglucemia y la insulinopenia. La corrección de la acidosis e hiperglucemia con insulina regresa el potasio a las células. A menos que se mantenga una vigilancia y reposición cuidadosa, los valores de potasio pueden llegar a valores muy bajos que resultan peligrosos, ya que podrían ocasionar arritmias cardíacas potencialmente mortales. También es posible que haya deficiencia de fosfato, pero la reposición sólo se considera en casos graves por los riesgos de la reposición intravenosa de fosfato.

### CASO 66

- A. La tríada de Whipple establece los criterios diagnósticos para la hipoglucemia: 1) síntomas y signos de hipoglucemia, 2) un nivel plasmático bajo de glucosa, y 3) mejoría de los síntomas con la administración de glucosa. El autodiagnóstico de este paciente de ataques hipoglucémicos cumple con estos criterios.
- B. La edad del paciente y la hipoglucemia en ayuno sugieren un insulinoma, un tumor secretor de insulina de las células B de los islotes de Langerhans. En condiciones normales durante el ejercicio, los niveles de insulina disminuyen, lo que permite la captación significativa de glucógeno en la periferia. Además, la liberación hepática de glucosa estimulada por el glucagón aumenta para mantener los niveles séricos adecuados de glucosa, y las hormonas contrarreguladoras movilizan los ácidos grasos para la cetogénesis y oxidación de esos ácidos en el músculo. Sin embargo, durante el ejercicio, un nivel alto de insulina producida por un insulinoma suprime la liberación de glucosa mediada por glucagón, mientras continúa la captación

periférica de glucosa. Por tanto, el paciente presenta hipoglucemia y los síntomas recurren.

- C. La hipoglucemia en presencia de niveles elevados de insulina sérica descarta las causas de hipoglucemia no mediada por insulina, como la enfermedad de Addison, sepsis o lesión hepática grave. El diagnóstico diferencial de la hipoglucemia mediada por insulina incluye la inyección subrepticia de insulina, el uso de hipoglucemiantes orales (estimulan la producción endógena de insulina) y la presencia de anticuerpos contra insulina. En este paciente, la cifra de péptido C es alta, lo que sugiere que la causa no es la inyección subrepticia de insulina ni los anticuerpos. Es difícil distinguir un insulinoma del uso de hipoglucemiantes orales, ya que en ambos casos se elevan las cifras de péptido C, por lo que se requiere una medición directa de las concentraciones séricas de hipoglucemiantes orales para confirmar el último diagnóstico.

### CASO 67

- A. El eritema migratorio necrosante casi siempre es una manifestación típica de un glucagonoma, y puede ser el resultado de la hipoaminoacidemia que se observa en este trastorno. Esto sucede como consecuencia de la captación hepática excesiva de aminoácidos mediada por glucagón. Esta deficiencia nutricional, en vez de un efecto directo sobre el glucagón mismo se relaciona con manifestaciones dermatológicas.
- B. La diabetes o intolerancia a la glucosa casi siempre es leve, y se observa como respuesta a la estimulación excesiva de la liberación hepática de glucosa por niveles exagerados de glucagón. Después se eleva la insulina sérica, la cual previene la lipólisis y el estado cetósico relacionado.
- C. Por lo general, los glucagonomas son malignos y a menudo al momento del diagnóstico ya existen pérdida de peso y metástasis hepáticas; rara vez se intenta la resección quirúrgica. La supervivencia media típica es menor de tres años después del diagnóstico.

### CASO 68

- A. Los somatostatinomas son tumores muy raros, casi siempre acompañados de una tríada de manifestaciones: diabetes, esteatorrea y colelitiasis. Se cree que esta última se debe a la hipomotilidad vesicular inducida por la somatostatina.
- B. Ya que la somatostatina suprime la secreción tanto de insulina como de glucagón, el estado hiperglucémico consecuente es leve y no se acompaña de cetogénesis hepática mediada por glucagón.

### CASO 69

- A. El diagnóstico probable es adenoma hipofisario.
- B. Es factible que el adenoma hipofisario se desarrolle a partir de una sola célula con alteración en el control



- B. El SIADH se debe a la secreción de vasopresina en cantidades mayores a las adecuadas para la hiperosmolaridad o la deficiencia de volumen intravascular. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la mayor parte de los casos de SIADH se comprenden poco, pero en este paciente la causa más probable es el cáncer pulmonar de células pequeñas, que tal vez secreta vasopresina.
- C. Los síntomas neurológicos en este caso son consecuencia de los cambios osmóticos en los líquidos que producen edema cerebral y elevan la presión intracraneana. Estos cambios son resultado de la hiponatremia.
- D. La hiponatremia secundaria a SIADH se trata con una simple restricción de agua. También es útil el tratamiento de la enfermedad subyacente.

### CASO 73

- A. Otros datos de los antecedentes que deben investigarse incluyen intolerancia al calor, transpiración excesiva, nerviosismo, irritabilidad, labilidad emocional, inquietud, dificultad para concentrarse, debilidad muscular, palpitaciones y aumento en la frecuencia de las evacuaciones intestinales.
- B. El médico debe evaluar los ojos en busca de mirada fija, retraso palpebral, proptosis o movimientos oculares anormales; también debe evaluar el corazón para detectar irregularidades en el ritmo, soplos por flujo o insuficiencia congestiva; las mamas en busca de ginecomastia; las uñas para detectar onicólisis; el área pretibial para descubrir dermatopatía, y los reflejos tendinosos profundos para observar si la fase de relajación es rápida.
- C. Los niveles de tiroxina libre ( $T_4$  libre) deben ser altos y la concentración de TSH debe ser baja. En casos raros, el hipertiroidismo es de tipo secundario o terciario por la producción excesiva de TSH o TRH, respectivamente. En estos casos, los niveles de TSH son altos.
- D. Las causas posibles del trastorno de este paciente incluyen sobreproducción de hormona tiroidea (enfermedad de Graves, bocio multinodular, adenoma folicular con hiperfunción autónoma), destrucción de la glándula tiroidea con liberación de la hormona almacenada (tiroiditis) o ingestión de una cantidad excesiva de hormona tiroidea exógena.
- E. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo. En la enfermedad de Graves, los autoanticuerpos del receptor TSH, TSH-R [stim] Ab, están presentes en la circulación. Éstos son autoanticuerpos de clase IgG, dirigidos contra los receptores TSH en la membrana celular folicular. Cuando se fijan a los receptores TSH de la membrana celular, estimulan las células foliculares tiroideas para producir cantidades excesivas de  $T_4$  y  $T_3$ , causando hipertiroidismo. No se conoce la causa precipitante de esta producción de anticuerpo, pero una respuesta inmunitaria contra un antígeno viral que comparte la homología con TSH-R podría ser la responsable. Otra teoría de

la patogénesis de la enfermedad de Graves es un defecto de los linfocitos T supresores, que permite a los linfocitos T colaboradores estimular a los linfocitos B para que secreten anticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana celular folicular, incluyendo el receptor TSH.

- F. Se cree que la taquicardia se debe a los efectos directos de la hormona tiroidea en el sistema cardiaco de conducción. La pérdida de peso se explica por el aumento en el índice metabólico basal. Se han identificado autoanticuerpos que estimulan el crecimiento de células epiteliales tiroideas y producen el bocio de la enfermedad de Graves. La debilidad muscular se debe al aumento en el catabolismo proteínico y desgaste muscular, disminución en la eficiencia muscular y cambios en la miosina.

### CASO 74

- A. Otros elementos que deben buscarse durante el interrogatorio incluyen intolerancia al frío, función mental lenta, tendencia a los olvidos, letargo, debilidad o calambres musculares y pérdida de pelo. El médico también debe medir la temperatura corporal, la musculatura para buscar debilidad, la cara y la piel en busca de un carácter esponjoso y carotinemias, las extremidades para detectar edema y los reflejos tendinosos profundos en busca de lentitud y prolongación de la fase de relajación.
- B. El aumento de peso se explica por el descenso en el índice metabólico basal. El estreñimiento se debe a la disminución en la motilidad gastrointestinal. La causa de la menorragia es la anovulación. La atrofia y fibrosis tiroideas son consecuencia de la infiltración linfocítica con destrucción de los folículos tiroideos, de la destrucción de la glándula por intervenciones quirúrgicas o radiación o de la disminución en la secreción de TSH. Los cambios cutáneos del hipotiroidismo son resultado de la acumulación de polisacáridos en la dermis. Los ruidos cardiacos bajos se explican por el derrame pericárdico o por miocardiopatía causada por depósito de mucopolisacáridos en el intersticio entre las fibras miocárdicas.
- C. La TSH sérica es la prueba más sensible para detectar el hipotiroidismo. La TSH se eleva en casi todos los casos, con las raras excepciones de la enfermedad de causa hipofisaria e hipotalámica. Los niveles de tiroxina libre deben ser bajos.
- D. En el adulto, el hipotiroidismo puede ser resultado de la tiroiditis de Hashimoto (autoinmunitaria), tiroiditis linfocítica, ablación tiroidea (quirúrgica o radiactiva), hipopituitarismo o enfermedad hipotalámica y fármacos. La causa más probable en este caso es la tiroiditis de Hashimoto, tanto porque es la causa más común y por la tiroides atrófica en el examen tanto porque es la causa más común y por la glándula tiroidea atrófica en el examen.
- E. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen mayor riesgo de presentar otros padecimientos au-

toinmunitarios, que incluyen trastornos endocrinos como diabetes e hipoadrenalismo, y no endocrinos como anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico y miastenia grave.

### CASO 75

- A. El médico debe preguntar sobre las causas de bocio, tales como aumento en la ingestión de alimentos con sustancias bociógenas (p. ej., colinabos, col, nabos, mandioca), disminución en la ingestión de alimentos con yodo (p. ej., pescado) y el uso de fármacos asociados con el bocio (p. ej., propiltiouracilo, metimazol, nitroprusida, sulfonilureas, litio). Hay que averiguar si hay síntomas de invasión tiroidea hacia las estructuras vecinas, como dificultad respiratoria o para la deglución. A causa de la depresión y fatiga de esta paciente, el médico también debe buscar otros síntomas de hipotiroidismo.
- B. La causa más frecuente de bocio en los países en vías de desarrollo es la deficiencia de yodo en la dieta. Ya que esta paciente tiene 40 años de edad y emigró recientemente de Afganistán, la deficiencia de yodo es la causa más probable. Una dieta pobre en yodo (< 10 µg al día) disminuye la síntesis de hormona tiroidea, lo que incrementa los niveles de TSH y conduce a la hipertrofia tiroidea. Si la estimulación de TSH es prolongada, la hiperplasia difusa es seguida por hiperplasia focal con necrosis, hemorragia y formación de nódulos.
- C. Debe determinarse el nivel de TSH en suero para descartar el hipotiroidismo.

### CASO 76

- A. De suma importancia en las bases del historial compatible con hipertiroidismo y presencia de un solo nódulo tiroideo palpable en el examen, este paciente tiene hipertiroidismo debido a un adenoma folicular con hiperfunción autónoma.
- B. Se debe ordenar una TSH sérica y posiblemente un índice de tiroxina libre. Este índice estará elevado y la TSH sérica suprimida si el paciente es en verdad hipertiroideo.
- C. Puede realizarse un gammagrama con yodo radiactivo para confirmar el diagnóstico. La captación de yodo radiactivo será mayor en la región del nódulo y estará suprimida en el resto de la glándula. Este estudio mostrará un nódulo "caliente".
- D. La biopsia del nódulo mostrará folículos normales de tamaño variable. La biopsia por escisión mostrará compresión de la tiroides circundante normal y áreas de hemorragia, fibrosis y calcificación o degeneración quística. La biopsia es importante para descartar el diagnóstico de cáncer de tiroides, aunque dados los síntomas de hiperparatiroidismo del paciente, esto es menos probable.

### CASO 77

- A. Aunque esta paciente tiene niveles altos de  $T_4$  total, no tiene síntomas ni signos de hipertiroidismo. Los niveles altos de  $T_4$  en personas con eutiroidismo clínico pueden ser idiopáticos o debidos al embarazo, hepatitis aguda o crónica, porfiria intermitente aguda, tumores productores de estrógeno y trastornos hereditarios. Los fármacos que pueden elevar el nivel total de  $T_4$  son los estrógenos (incluyendo los anticonceptivos orales), metadona, heroína, perfenacina y clofibrato.
- B. Debe medirse la captación de  $T_4$  o  $T_3$  con resina y calcularse el índice de tiroxina libre. El nivel sérico de TSH debe ser normal si la paciente es eutiroides.
- C. Los niveles de TBG elevados en el embarazo conducen al aumento en la unión con  $T_4$  libre. Cuando disminuye el nivel de  $T_4$  libre, la hipófisis secreta más TSH, lo que a su vez incrementa la producción de  $T_4$  en la glándula con equilibrio en el nuevo nivel en el que la  $T_4$  permanece alta, pero la fracción libre de la hormona es normal de nuevo.
- D. Lo más probable es que se trate de un síndrome de hipertirotoxinemia eutiroides familiar. Estos síndromes hereditarios se producen por varios mecanismos, incluida la unión anormal de  $T_4$  (pero no de  $T_3$ ) con la albúmina, aumento en el nivel sérico de transtiretina, alteración en la afinidad de la transtiretina por  $T_4$  o resistencia hipofisaria o periférica a la hormona tiroidea.

### CASO 78

- A. Las características adicionales del síndrome de Cushing incluyen hirsutismo (82%), debilidad muscular (58%) y atrofia muscular (70%), dolor en la espalda (58%), acné (40%), síntomas psicológicos (40%), edema (18%), cefalea (14%), poliuria y polidipsia (10%) e hiperpigmentación (6%).
- B. Todavía no se conoce la causa exacta de la hipertensión en el hipercortisolismo. Es probable que se relacione con la retención de sal y agua por los efectos mineralocorticoides del exceso de glucocorticoide, con el aumento en la secreción de angiotensinógeno o desoxicorticosterona o con el efecto directo de los glucocorticoides en los vasos sanguíneos.  
La causa de la obesidad y la redistribución de la grasa corporal propia del síndrome de Cushing tampoco se conoce con certeza. Es probable que se deba al aumento en el apetito o a los efectos lipogénicos de la hiperinsulinemia causada por el exceso de cortisol. Las estrias se deben al aumento en el depósito subcutáneo de grasa, lo cual estira la piel y rompe los tejidos subdérmicos. Estas estrias están deprimidas bajo la superficie cutánea por la pérdida del tejido conjuntivo subyacente.
- C. Las principales causas de síndrome de Cushing incluyen enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario secretor de ACTH), síndrome de ACTH ectópica,

adenoma o carcinoma funcional en la corteza suprarrenal e ingestión de dosis altas de glucocorticoide exógeno por periodos prolongados (síndrome de Cushing iatrogénico).

En la enfermedad de Cushing y en el síndrome de ACTH ectópica hay una producción excesiva de ACTH y cortisol. Los adenomas o carcinomas de la corteza suprarrenal se caracterizan por la secreción autónoma de cortisol y por la supresión de la ACTH hipofisaria. La causa más probable en esta paciente, una mujer de 38 años de edad con síntomas de inicio gradual, es la enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario secretor de ACTH).

- D. Las recomendaciones actuales abarcan un abordaje escalonado para la evaluación diagnóstica. El primer paso es demostrar hipercortisolemia patológica y confirmar el diagnóstico de síndrome de Cushing. La medición del cortisol libre en una muestra de orina de 24 h obtenida de un paciente externo demuestra excreción excesiva de cortisol (valores de cortisol libre en orina de 24 h > 150 µg/24 h) y es la prueba de detección más sensible y específica para el síndrome de Cushing. Las cifras de cortisol libre en orina rara vez son normales en el síndrome de Cushing. La realización de una prueba de supresión durante la noche con 1 mg de dexametasona demostrará la falta de supresión normal por el corticosteroide exógeno (dexametasona) de la producción de cortisol suprarrenal. Esta prueba se logra con la prescripción de 1 mg de dexametasona a las 11.00 p.m. y después obteniendo una cifra de cortisol plasmático a las 8.00 a.m. de la mañana siguiente. En individuos normales, la dexametasona suprime el incremento repentino del cortisol, que origina cifras de cortisol plasmático < 5 µg/dL (0.14 µmol/L); en el síndrome de Cushing, la secreción de cortisol no está suprimida a tal grado, y las cifras son > 10 µg/dL (0.28 µmol/L). Si la prueba de supresión de dexametasona durante la noche es normal, el diagnóstico es muy improbable; si el cortisol libre en orina es también normal, se excluye el síndrome de Cushing. Si ambas pruebas son anormales, hay hipercortisolismo y se puede considerar establecido el síndrome de Cushing siempre y cuando las condiciones que están causando resultados falsos positivos (síndrome de pseudo-Cushing) se excluyan (enfermedad aguda o crónica, obesidad, estados de estrógenos elevados, fármacos, alcoholismo y depresión). La prueba de CRH es un asociado útil en pacientes con cifras elevadas limitrofes de cortisol urinario debidas a un probable estado pseudo-Cushing. En pacientes con resultados limitrofes o equivocados, a menudo se realiza una prueba de dos días de supresión de dexametasona a dosis baja (0.5 mg cada 6 h para 8 dosis). Las respuestas normales a esta prueba excluyen el diagnóstico de síndrome de Cushing. Las respuestas normales son: cortisol plasmático a las 8.00 a.m. < 5 µg/dL (138 nmol/L); cortisol libre urinario de 24 h < 10 µg/24 h (< 28 µmol/24 h); y un nivel de 17-hidrocorticosteroide urinario de 24 h < 2.5 mg/ 24 h

(6.9 µmol/24 h) o 1 mg/g de creatinina (0.3 mmol/mol de creatinina).

El segundo paso es distinguir la enfermedad independiente de ACTH de la enfermedad dependiente de ACTH (figura 21-14) con el estudio del nivel de la ACTH plasmática. La prueba de supresión de dexametasona a dosis elevada es útil para diferenciar la secreción hipofisaria de ACTH de la ectópica.

El paso final para pacientes con enfermedad dependiente de la ACTH es determinar la localización anatómica de la fuente de ACTH por medio de IRM o TC de cortes delgados (hipofisaria, suprarrenal, pulmón u otro) o, si hay equivocación, con muestras del seno ptereo inferior (MSPi) o del seno cavernoso (MSC).

## CASO 79

- A. Otros síntomas de insuficiencia suprarrenal crónica incluyen anorexia, náuseas, vómito, hipoglucemia y cambios en la personalidad. El médico también debe buscar cambios ortostáticos en la presión arterial y el pulso, hiperpigmentación de las mucosas y otras áreas, vitiligo y pérdida del vello axilar y púbico.
- B. El sodio sérico comúnmente es bajo y el nivel de potasio es alto. En la enfermedad de Addison, la deficiencia de cortisol se acompaña de una deficiencia de aldosterona, lo que resulta en la pérdida renal descontrolada de sodio y retención de potasio. Otros datos más en la química sanguínea que sugieren enfermedad de Addison son acidosis leve, hiperazoemia e hipoglucemia.
- C. El diagnóstico de hipoadrenocorticismismo puede establecerse con una prueba de estimulación con ACTH. En la enfermedad de Addison, el nivel plasmático de cortisol a las 8 a.m. es bajo y no se incrementa 60 y 120 min después de la administración de 250 µg de ACTH sintética (cosintropina) por vía intravenosa o intramuscular. A una especificidad de 95% la sensibilidad de la prueba de estimulación de 250 µg es de 97% para insuficiencia suprarrenal primaria.
- D. La hipotensión, incluida la hipotensión en decúbito, se observa en 90% de los pacientes con enfermedad de Addison y puede causar síntomas ortostáticos y síncope. Estos síntomas se relacionan con la contracción de volumen secundaria a la pérdida renal no regulada de sodio.

La deficiencia de cortisol a menudo conduce a la pérdida del apetito y a trastornos gastrointestinales, como náuseas y vómito. Es frecuente que haya pérdida de peso, la cual puede ser importante en los casos crónicos (15 kg o más).

En la insuficiencia suprarrenal primaria, el nivel plasmático persistentemente bajo o con ausencia de cortisol ocasiona una hipersecreción importante de ACTH en la hipófisis. Esta hormona tiene una actividad intrínseca similar a la de la hormona estimulante de los melanocitos, lo que causa diversos cambios pigmentarios en la piel, incluida la hiperpigmentación generalizada.

## CASO 80

A. Las principales consecuencias del exceso crónico de aldosterona son la retención de sodio y potasio, así como la pérdida renal de iones hidrógeno por el riñón. La aldosterona se fija al receptor mineralocorticoide en el citosol. El complejo receptor-esteroide se mueve entonces hacia adentro del núcleo de la célula blanco y aumenta la transcripción de DNA, la inducción de mRNA y la estimulación de la síntesis de proteína por los ribosomas. Las proteínas estimuladas por aldosterona tienen dos efectos: uno rápido para aumentar la actividad de los canales de sodio epiteliales (CNaE) aumentando la inserción de CNaE dentro de la membrana celular de un agrupamiento citosólico, y un efecto más lento para incrementar la síntesis de CNaE. Uno de los genes activados por la aldosterona es el gen para la cinasa regulada por glucocorticoides y suero (*sgk*), una proteína cinasa serina-treonina. El producto del gen *sgk* aumenta la actividad de CNaE (figura 21-10). La aldosterona también aumenta los mRNA para las tres subunidades que comprenden los CNaE. Además de sus efectos sobre *sgk* y CNaE, la aldosterona activa los genes para otras proteínas e inhibe otros. El mecanismo exacto por el cual estas proteínas aumentan la reabsorción de Na<sup>+</sup> todavía no se establece. La aldosterona también se une directamente a distintos receptores de membrana con alta afinidad para aldosterona y, por una rápida acción no genómica, aumenta la actividad de la membrana de los intercambiadores Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> para aumentar el Na<sup>+</sup> intracelular. En los túbulos renales distales y en los conductos colectores, la aldosterona actúa para promover el intercambio de Na<sup>+</sup> por K<sup>+</sup> y H<sup>+</sup>, causando retención de Na<sup>+</sup>, diuresis de K<sup>+</sup> y aumento en la acidez urinaria. En otra parte, actúa para aumentar la reabsorción de Na<sup>+</sup> del líquido colónico, saliva y sudor. El aumento de sodio está asociado con retención de líquido, atenuando la hipernatremia. El efecto neto en el hiperaldosteronismo es hipernatremia leve, hipopotasemia y acidosis observadas en este paciente.

La hipertensión se debe a la retención de sodio con expansión del volumen plasmático. La diuresis prolongada de potasio produce síntomas de deficiencia de éste, que incluyen debilidad muscular, calambres musculares, nicturia (micción frecuente por la noche) y laxitud. Es posible que se amortigüe la función de los barorreceptores, lo que se manifiesta por descensos posturales en la presión arterial sin taquicardia refleja.

- B. La deficiencia prolongada de potasio daña al riñón (nefropatía hipopotasémica), lo que causa resistencia a la hormona antidiurética (vasopresina). Es posible que los pacientes sean incapaces de concentrar la orina (diabetes insípida nefrótica), lo que origina sed y poliuria, además de densidad urinaria baja (< 1.010). El estudio de los electrolitos urinarios muestra una cantidad excesiva de potasio en la orina.
- C. El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se sugiere por el dato de hipopotasemia en un paciente

con hipertensión sin tratamiento. En la actualidad, la mejor prueba de detección para el hiperaldosteronismo primario implica la determinación de la concentración de aldosterona plasmática (normal: 1 a 16 ng/dL) y la actividad de renina plasmática (normal: 1 a 2.5 ng/mL/h), y el cálculo de la relación renina-aldosterona plasmática (normal: < 25). Los pacientes con relaciones de renina-aldosterona de  $\geq 25$  requieren evaluación adicional.

El estudio adicional debe incluir mediciones de la excreción de aldosterona en orina de 24 h y de aldosterona plasmática mientras el paciente ingiere una dieta con más de 120 mEq de sodio al día. Una cifra de aldosterona urinaria en 24 h mayor de 14  $\mu$ g al día y un nivel plasmático de aldosterona superior a 90 pg/mL confirma el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. La TC de alta resolución o IRM de las glándulas suprarrenales también pueden ayudar a diferenciar entre adenoma suprarrenal e hiperplasia suprarrenal bilateral. Esta distinción es importante porque la cirugía está indicada para el tratamiento de adenoma, pero no de hiperplasia bilateral. A los hallazgos no diagnósticos con TC o IRM debe seguir una muestra venosa suprarrenal bilateral, que es más sensible y específica que la imagenología para identificar una causa unilateral de hiperaldosteronismo primario.

## CASO 81

- A. Es probable que este paciente tenga hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular renal tipo IV), un trastorno caracterizado por hiperpotasemia y acidosis en presencia de insuficiencia renal crónica (casi siempre ligera). Se cree que el síndrome se debe a la alteración en la producción de renina en el aparato yuxtglomerular, asociada con la enfermedad renal subyacente. Por lo general, la insuficiencia renal crónica no es lo bastante grave para explicar la hiperpotasemia por sí sola. La secreción anormal de potasio e hidrógeno en el túbulo renal ocasiona la hiperpotasemia y acidosis metabólica.
- B. Otras causas de hipoaldosteronismo incluyen: 1) suprarrenalectomía bilateral; 2) insuficiencia suprarrenal aguda o crónica; 3) ingestión de mineralocorticoides exógenos (fludrocortisona) o inhibidores de la deshidrogenasa de 11 $\beta$ -hidroxiesteroides tipo 2 (orozuz), lo que ocasiona retención de sodio, expansión de volumen y supresión de la producción de renina; 4) hipopituitarismo de larga evolución que origina atrofia de la zona glomerulosa; 5) hiperplasia suprarrenal congénita causada por una o más alteraciones enzimáticas en la biosíntesis de mineralocorticoides, y 6) pseudohipoaldosteronismo, en el que hay una resistencia tubular renal a las hormonas mineralocorticoides, probablemente como resultado de la deficiencia de receptores para éstas.
- C. Los niveles plasmáticos y urinarios de aldosterona y la actividad plasmática de la renina permanecen bajos y no responden a la estimulación con ACTH, la postu-



ra vertical, la restricción en el sodio dietético ni la administración de furosemida.

### CASO 82

- A. La dismenorrea puede ser un trastorno primario en el que no existe una enfermedad pélvica identificable, o puede deberse a algún trastorno pélvico. Entre las causas más frecuentes están la endometriosis, infecciones pélvicas crónicas y adherencias por infecciones o embarazos ectópicos previos. Por último, la dismenorrea puede ser parte del síndrome premenstrual, en el que se acompaña de otros síntomas, como distensión, aumento de peso, edema, irritabilidad, cambios en el estado de ánimo y acné. El conjunto de síntomas de esta paciente, combinados con la falta de problemas médicos y resultados normales en la exploración física, hacen del síndrome premenstrual el diagnóstico más probable.
- B. La dismenorrea en el síndrome premenstrual y en la forma primaria del trastorno se debe a la producción alterada o excesiva de prostaglandinas en el endometrio secretor. Las pacientes con dismenorrea tienen una producción excesiva de prostaglandina  $F_{2\alpha}$ , la cual estimula las contracciones del miometrio. Estas contracciones miometriales exageradas causan isquemia del músculo uterino, lo que estimula las fibras dolorosas del mismo. La ansiedad, el temor y el estrés pueden bajar el umbral del dolor y de este modo exagerar la importancia de estos síntomas de una paciente a otra, y con el tiempo, en una paciente en particular.
- C. El primer paso en el tratamiento del síndrome premenstrual es fomentar cambios en el estilo de vida, como más tiempo de sueño, ejercicio, mejorar la dieta y suspender o disminuir el consumo de tabaco, alcohol y cafeína. El tratamiento farmacológico con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha probado ser benéfico además de la modificación conductual. Además, el dolor puede tratarse con tratamiento farmacológico mensual con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como los antiinflamatorios no esteroideos.

### CASO 83

- A. La infertilidad se debe a factores femeninos en cerca de 70% de los casos. En aproximadamente 40% de éstos existe una falla en la ovulación, como sucede en los trastornos hipotalámicos, hipofisarios y ováricos. Otro 40% de los casos se debe a alteraciones endometriales o tubarias, como sucede en las infecciones pélvicas y endometriosis. El 10% se debe a causas menos frecuentes, como las que afectan la producción de GnRH en el hipotálamo o los efectos de esta hormona en la hipófisis (enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia) y aquellos que afectan la retroalimentación ovárica (hipergonadismo, enfermedad ovárica poliquística). El 10% restante se debe a causas desconocidas.

- B. La causa más probable de la infertilidad de esta paciente es la cicatrización endometrial y tubaria por las enfermedades de transmisión sexual previas. Las infecciones, como la gonorrea y las infecciones por clamidia, que a menudo son asintomáticas, pueden ocasionar cicatrización y adherencias. Esta cicatrización impide el transporte de los espermatozoides o el huevo y la implantación de éste. Su historial de menstruaciones regulares y su examen normal argumentan contra las otras causas de infertilidad femenina (diferente de la idiopática). Finalmente, es posible que la infertilidad resulte de su esposo (factor de infertilidad masculino) y no de la paciente en sí misma.

### CASO 84

- A. El diagnóstico más probable es preeclampsia-eclampsia. Aunque la preeclampsia puede ser difícil de diferenciar de la hipertensión esencial que se desarrolla durante el embarazo, el hecho de que la hipertensión apareciera después de la vigésima semana y que se acompañe de edema y proteinuria es muy sugestivo del diagnóstico de preeclampsia.
- B. Los factores predisponentes para el desarrollo de preeclampsia incluyen primer embarazo, embarazo múltiple, exceso de líquido amniótico, diabetes o hipertensión preexistentes, mola hidatidiforme, desnutrición y antecedente familiar de preeclampsia.
- C. Por razones que se desconocen (quizá mediados por inmunización), los cambios normales en los vasos sanguíneos de la pared uterina en etapas tempranas durante la implantación no ocurren en pacientes con preeclampsia-eclampsia. Se establece una condición de isquemia placentaria relativa. Se liberan factores desconocidos que causan daño al endotelio vascular. Al principio, este daño es local, dentro de la placenta; luego afecta a todo el cuerpo. El daño endotelial altera el equilibrio entre la vasodilatación y la vasoconstricción; aumenta la vasoconstricción en los pequeños vasos sanguíneos, con la consecuente hipoperfusión e isquemia de los tejidos distales a este defecto e hipertensión sistémica. La barrera celular endotelial entre las plaquetas y la colágena de las membranas basales se rompe. Como resultado de estos cambios, se incrementa la agregación plaquetaria, se activa la cascada de coagulación y se producen sustancias vasoactivas que causan fugas capilares. Se producen mayor hipoperfusión tisular, se acumula edema y hay proteinuria. Todos estos procesos causan un mayor daño endotelial, lo que establece un círculo vicioso. Interesantes especulaciones recientes se han centrado en el potencial de la serotonina para modular la vasodilatación o vasoconstricción, respectivamente, vía los receptores de serotonina 5-HT<sub>1</sub> o 5-HT<sub>2</sub>. Los nuevos datos también invocan una participación para los autoanticuerpos agonistas dirigidos contra la segunda asa extracelular del receptor de angiotensina II AT<sub>1</sub>, que ocasiona vasospasmo asociado con preeclampsia.

- D. Los riesgos para el feto en la preeclampsia-eclampsia son consecuencia del deterioro e insuficiencia placentarios e incluyen retardo en el crecimiento intrauterino e hipoxia.
- E. Las pacientes pueden desarrollar múltiples complicaciones debido a la preeclampsia-eclampsia, incluyendo hipertensión maligna, daño hepático (la necrosis periportal, congestión y hemorragia pueden ocasionar pruebas de función hepática elevadas y finalmente rotura de la cápsula hepática), cambios renales (tumefacción de células endoteliales glomerulares), proliferación mesangial, estrechamiento marcado de la luz de los capilares glomerulares, e isquemia cortical que puede evolucionar a necrosis franca e insuficiencia renal aguda), trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada (CID) y eventos vasculares cerebrales. La eclampsia o las convulsiones maternas por isquemia cerebral y hemorragia petequiral, pueden ocurrir en este marco o aparecer como la primera manifestación de esta enfermedad. El nacimiento del feto es la única cura definitiva para este síndrome, que conlleva un índice elevado de mortalidad para la madre y el niño.

### CASO 85

- A. Aproximadamente 30 a 50% de los casos de infertilidad masculina se debe a causas identificables. De éstas, aproximadamente 50% es potencialmente tratable. Las causas identificables de infertilidad masculina se clasifican tres en tipos principales: 1) causas pretesticulares, 2) causas testiculares y 3) causas posttesticulares. Por lo general, las causas pretesticulares son de naturaleza hormonal e incluyen trastornos hipotalámicos hipofisarios, alteraciones tiroideas o suprarrenales y fármacos que afectan la secreción o actividad hormonal. Las causas testiculares pueden ser cromosómicas (síndrome de Klinefelter), del desarrollo (criptorquidia) o debidas a varicocele, trauma, infección (parotiditis) o fármacos y toxinas. Las causas posttesticulares incluyen obstrucción y cicatrización de los conductos, eyaculación retrógrada, anticuerpos contra los espermatozoides o plasma seminal, anomalías del desarrollo (defectos anatómicos del pene), insensibilidad a los andrógenos, mala técnica coital y disfunción sexual. Por último, aproximadamente 50 a 70% de todos los casos de esterilidad masculina son idiopáticos por naturaleza algunos parecen tener bases genéticas por una microdelección en el brazo largo del cromosoma Y.
- B. Por el antecedente de enfermedades de transmisión sexual y los datos de la exploración física de irregularidad en el epidídimo, el diagnóstico más probable es la obstrucción bilateral a la salida espermática.
- C. El análisis del semen debe revelar oligospermia (< 20 000 000 de espermatozoides por mililitro de semen) o, lo más probable, azoospermia (ausencia de espermatozoides). Se esperaban estas anomalías, ya que las disfunciones en el epidídimo detectadas en la exploración sugieren obstrucción bilateral a la salida de los espermatozoides. Los niveles de LH, FSH y testosterona deben ser normales, ya que no hay defectos en el eje hipotálamo-hipófisis ni en los testículos.
- D. La cuantificación seminal de fructosa debe ayudar a confirmar el diagnóstico. La fructosa se produce en las vesículas seminales y su ausencia en el semen implica obstrucción en los conductos eyaculadores. La ultrasonografía de alta resolución o la vasografía ayudan a visualizar la obstrucción y son útiles para una intervención quirúrgica futura. Por último, tal vez sea necesaria la biopsia testicular para distinguir alteraciones intrínsecas a los testículos debidas a la obstrucción de los conductos.

### CASO 86

- A. Se sospecha el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna con base en los datos del interrogatorio y la exploración física. Puede aplicarse un cuestionario índice de síntomas para hacer una evaluación objetiva de la gravedad y complejidad de los síntomas. El examen digital rectal revela el crecimiento prostático, el cual puede ser local o difuso; el grado del crecimiento no siempre se relaciona con la magnitud de los síntomas. Se miden las concentraciones séricas de nitrógeno ureico y creatinina para descartar la insuficiencia renal, y se realiza un análisis de orina para descartar una infección. En la mayoría de los pacientes, esto es suficiente para hacer el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna. Se puede practicar un estudio urodinámico con flujometría urinaria y cistometría para valorar la magnitud del trastorno. Estos estudios de flujo de presión pueden ayudar a determinar cuáles pacientes tienen menor probabilidad de beneficio de una cirugía prostática, proporcionando información sobre la función del detrusor. También se puede solicitar un examen ultrasonográfico renal o urografía intravenosa en los pacientes con hematuria o sospecha de hidronefrosis. Puede resultar necesario el estudio ultrasonográfico de la próstata con biopsia para descartar el cáncer prostático como causa de los síntomas.
- B. Aunque se desconoce la causa real de la hiperplasia prostática benigna, se han identificado varios factores contribuyentes. Éstos incluyen crecimiento prostático relacionado con la edad, presencia de una cápsula prostática, hormonas androgénicas y sus receptores (sobre todo la dihidrotestosterona), interacciones entre estroma, epitelio y factores de crecimiento (FGF, TGF) y respuestas del detrusor.
- C. Este paciente tiene síntomas tanto irritativos como obstructivos. Las manifestaciones irritativas incluyen polaquiuria, nicturia y urgencia, que son el resultado de la hipertrofia y disfunción vesicales. Los síntomas obstructivos son el vaciamiento incompleto y goteo posterior a la micción. Se deben a la distorsión y estrechamiento del cuello vesical y la uretra prostática, los cuales impiden el vaciamiento completo de la vejiga.

**CASO 87**

- A. Las crisis de gota casi siempre se desencadenan por una combinación de factores metabólicos y físicos en presencia de la excreción subnormal de urato, como se observa en la mayor parte de los casos, o de la producción excesiva de urato. La insuficiencia renal leve puede acompañarse de disminución en el índice de filtración glomerular y, por tanto, de una excreción deficiente de urato. La adición reciente de un diurético agravó esta alteración subyacente.
- B. Los cristales de urato con cargas negativas estimulan muchas vías inflamatorias. Por ejemplo, activan la vía clásica del complemento, cuyos productos de degradación atraen a los neutrófilos. Los cristales también estimulan el sistema de la cinina, lo que contribuye a los signos inflamatorios que se observan en la exploración, como la sensibilidad y eritema por la vasodilatación local. Además, los macrófagos fagocitan los cristales de urato, con lo que se inicia la liberación de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-1) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  que activan el endotelio vascular, y esto ayuda a la adhesión y migración de los neutrófilos. Los neutrófilos son capaces de estimular su propio reclutamiento mediante la liberación de leucotrienos B4 como respuesta a la fagocitosis de cristales de urato.
- C. El tratamiento para una aparición brusca gotosa aguda debe ser el objetivo de los mediadores inflamatorios descritos antes. Los antiinflamatorios no esteroideos, como el ibuprofeno, disminuyen la síntesis de prostaglandinas, la colchicina disminuye la migración de los neutrófilos hacia las articulaciones y los corticosteroides desactivan a las células mielomonocíticas que fagocitan los cristales para luego liberar citocina. Ya que las crisis de gota casi siempre se limitan por sí solas, se ofrece el tratamiento para aliviar los síntomas y disminuir la duración del ataque. Por otro lado, los uricosúricos, como probenecid, y los inhibidores de xantina oxidasa, como alopurinol, están reservados casi siempre para la prevención de ataques futuros.

**CASO 88**

- A. La glomerulonefritis posestreptocócica se debe a la infección cutánea con una cepa nefritógena de los estreptococos del grupo A ( $\beta$  hemolíticos), como el tipo 12. El inicio súbito de hematuria (orina color de bebida de "cola") con edema y grados variables de hipertensión casi siempre ocurre 7 a 14 días después de la faringitis estreptocócica o impétigo, y puede presentarse en forma esporádica o en grupos de episodios. El daño glomerular significativo puede evolucionar en poco tiempo hasta oliguria con insuficiencia renal aguda.
- B. Las infecciones bacterianas pueden causar daño glomerular mediante el depósito de complejos antígeno-anticuerpo. Sin embargo, no hay vasculitis en presencia de todas las infecciones, sino que se requiere el depósito de complejos inmunitarios para dañar las nefronas muy vascularizadas mediante fijación del comple-

mento (lo que explica los niveles séricos) y la activación de las células mielomonocíticas. El depósito de estos complejos sólo puede ocurrir en presencia de un exceso de antígenos para que los complejos sean solubles, lo que les proporciona el acceso al espacio subendotelial y les permite causar la lesión.

- C. Este trastorno casi siempre se limita por sí solo, ya que 95% de las personas recuperan la función renal normal dos meses después del inicio del problema. Conforme se elevan los títulos de anticuerpos, disminuye la formación de complejos inmunitarios y al final los complejos solubles se eliminan, siempre que no se mantenga el aporte de antígenos. El tratamiento de la infección subyacente también acelera la recuperación de la glomerulonefritis.

**CASO 89**

- A. La sospecha de esta paciente puede explicar sus artralgias por lupus, está apoyada por una elevada prevalencia de LES entre mujeres afroamericanas, aproximadamente 1 en cada 250, así como su historial familiar de este trastorno. En realidad, si una madre tiene LES, sus hijas tienen un riesgo de 1:40 de desarrollar la enfermedad, cifra mucho más alta que en la población general. Sin embargo, para establecer el diagnóstico con una certeza razonable, deben cumplirse 4 de 11 criterios diagnósticos, apoyados en una fuerte sospecha clínica: 1) exantema malar, 2) exantema discoide, 3) fotosensibilidad, 4) úlceras bucales, 5) artritis, 6) serositis, 7) enfermedad renal, 8) enfermedad neurológica, 9) trastornos hematológicos (p. ej., anemia hemolítica, trombocitopenia), 10) alteraciones inmunitarias (p. ej., anticuerpos contra DNA nativo) y 11) anticuerpos antinucleares positivos.
- B. Varios fármacos (p. ej., procainamida, hidralazina, isoniazida) se han implicado en el origen de un síndrome similar al lupus (lupus-like). Un dato útil para distinguir la forma inducida por fármacos del LES es que el retiro del medicamento problemático resulta casi siempre en características clínicas mejoradas y la resolución de las cifras anormales de laboratorio.
- C. Estos mecanismos incluyen: 1) depósito subendotelial de complejos inmunitarios en los que los antígenos provienen de las células dañadas o moribundas; 2) unión de autoanticuerpos con moléculas extracelulares en los órganos blanco (p. ej., piel, articulaciones, riñones, elementos sanguíneos), lo que activa las funciones efectoras inflamatorias induciendo el daño en ese sitio, y 3) inducción de la muerte celular por autoanticuerpos.
- D. La historia natural del LES es de remisiones y exacerbaciones. Las exacerbaciones reflejan la memoria inmunitaria, activada por un nuevo estímulo antigénico del sistema inmunitario ya "sensibilizado". Numerosos estímulos como las infecciones virales, exposición a luz ultravioleta e involución epitelial endometrial y mamaria pueden inducir apoptosis, lo que repone los antígenos que incitan al sistema inmunológico. A pesar de esta evolución, los índices de supervivencia a 10 años casi siempre son mayores a 85%.

## A

- A-a  $\Delta PO_2$ , 228
- Aberraciones cromosómicas, 642
- Abetalipoproteinemia, 376
- Ablación prostática transuretral con aguja (APTA), 673
- Aborto, amenaza de, 639
- Abscesos pancreáticos, 437
- Absorción, 339, 340, 341  
alterada, 374  
intestinal, 338  
trastornos de la, 363
- Abulia, 168
- Acalasia esofágica, 365
- Acanthosis nigricans*, 604
- Acción  
endocrina, 92  
paracrina, 92  
permissiva, 595
- Acetilcolina, 155, 351
- Acetoacetato, 528
- Ácido(s)  
γ aminobutírico (GABA), 144, 518  
bilíares, circulación enterohepática de, 395  
clorhídrico, 349  
estimulantes e inhibidores de la secreción de, 351  
mecanismos moleculares de la secreción del, 350  
como agente corrosivo, 367  
gástrico, pérdida de, 701  
grasos, 520  
oxidación de, 520  
proteínas de unión de, 358  
5-hidroxiindolacético (5-HIAA), 103  
hiposecreción de, 368  
ribonucleico mensajero (mRNA), 272  
úrico, cálculos de, 477  
vainililmandélico (AVM), 326
- Acidosis, 437  
metabólica, 470  
respiratoria, 235  
tubular renal,  
distal, 477  
tipo IV, 469, 619, 726
- Ácino(s), 218, 238, 390, 427  
pancreático, esquema del, 428
- Aclorhidria, 127
- Acné, 211  
noduloquistico, 211  
vulgar, 211
- Acomodación, 354
- Acrocéntrico, definición de, 4
- Acromegalia, 556, 558
- ACTH, 109, 316, 547, 592  
adenoma hipofisario secretor de, 558, 725  
ectópica, 601  
en la suprarrenal, efectos de la, 594  
insensibilidad hereditaria a, 611  
regulación mediante, 596  
ritmos episódico y circadiano en la secreción de, 592
- Activador del plasminógeno tisular (t-PA), 120
- Actividad eléctrica del músculo del intestino delgado, 359
- Activina, 630
- Acumulación de sustrato, 14, 16  
definición de, 4
- ADCC (citotoxicidad celular mediada por anticuerpos), 32
- Adecuación, 6  
definición de, 4
- Adenilil ciclasa, 146
- Adenocarcinomas pancreáticos, 716
- Adenoma, 600, 616, 698  
de células principales, 492  
folicular, 584  
hipofisario, 556  
secretor de ACTH, 558, 725  
por rearrreglo paratiroideo, 493  
secretor de hormona del crecimiento, 558  
suprarrenal, 601, 618, 726
- Adenosina  
desaminasa, deficiencia de la (ADA), 48  
difosfato de (ADP), 117  
trifosfata, 306  
trifosfato de (ATP), 21, 176, 219
- ADH (hormona antidiurética), 109
- Adhesión plaquetaria, 117
- Adhesiones, 337
- Adipocinas, 526
- Adiponectina, 526
- Adquisición nosocomial, 60
- Adrenalina, 325, 328, 521
- Adrenoleucodistrofia ligada a X, 611
- Adventicia, 297
- Afasia, 168
- Aferentes pulmonares, 219
- Agammaglobulinemia ligada a X, 46, 48
- Agente  
delta, 407  
infeccioso endógeno, 57  
infeccioso exógeno, 57
- Agonismo inverso, 553
- Agrafia, 168
- AINE (antiinflamatorios no esteroideos), 369
- Albumina sérica, 395
- Alcalosis metabólica hipopotasémica hipoclorémica, 618
- Alcohol, lesión hepática inducida por, 715
- Alcoholismo, 716  
crónico, 443
- Aldosterona, 362, 589, 596, 597, 726  
exceso de, 617  
sintasa de, 620

- Aldosteronismo remediable con glucocorticoides, 316, 616
- Alelos, 6
- Alexia, 168
- Algodoncillo, 53
- Aliento urémico, 471
- Almacenamiento  
funciones de, 395  
pérdida de la función de, 400
- Alopecia, 210
- Alteraciones hemodinámicas, 81
- Alucinaciones, 166
- Alveolitis, 73  
fibrosante criptogénica, 241
- Amenorrea, 559, 638, 641, 642, 647  
hipotalámica, 645
- Amilasa, 429, 447
- Amiloidosis, 364, 376
- Amoniaco, metabolismo del, 398  
modificación en el, 405
- Amórfico, definición de, 4
- Amplicon, 101
- Amplificación  
poscigótica, 20  
y sobreexpresión, 88
- Ámpula de Vater, 427
- Amputaciones, 537
- Anabolismo, 516
- Anafilaxia local, 44
- Análisis  
de presión-volumen, 263  
presión-tiempo, 260
- Anasarca, 276
- Andrógenos, 589, 632  
efectos anabólicos de, 658  
efectos de los, 658  
exceso de, 589  
mecanismo de acción de, 657  
regulación de la secreción de, 655  
síntesis, enlace proteínico y metabolismo de, 654  
suprarrenales,  
secreción excesiva de, 620  
trastornos en la producción de, 620
- Androstenediona, 620
- Anemia, 113, 116, 121  
aplásica, 121  
de células falciformes, 8, 121  
hemolítica autoinmunitaria, 121  
macrocítica, 404  
megaloblástica, 121  
normocrómica normocítica, 717  
perniciosa, 127, 354, 367, 701  
por deficiencia de hierro, 121, 125
- Anergización, 40
- Aneuploidia, 3, 4
- Aneurisma, 309  
cereza, 183  
de Charcot-Bouchard, 183
- Anfetaminas, 183
- Angina, 710  
de pecho, 274, 277, 278, 287, 311  
estable, 287  
inestable, 287
- Angiogénesis, 672
- Angiografía pulmonar, 251
- Angiomas en araña, 423
- Angiomatosis bacilar, 54
- Angiopatia amiloide cerebral, 184
- Angiotensina  
I, 459, 596  
II, 272, 459, 596
- Angiotensinógeno, 395, 596
- Anión superóxido, 238
- Anisocitosis, 121
- Anomia, 168
- Anorexia, 337  
nerviosa, 645
- Anormalidades  
cardiovasculares y pulmonares, 470  
cromosómicas, 663  
dermatológicas, 472  
endocrinas y metabólicas, 472  
gastrointestinales, 471  
hemáticas, 471  
neuromusculares, 471  
renales, 315  
urinarias asintomáticas, 464, 472
- Anovulación crónica, 643, 646
- Antagonistas  
de la bomba ácida, 351  
del neuropéptido Y, 555  
receptores de histamina H<sub>2</sub>, 352
- Antibióticos aminoglucósidos, 149
- Anticipación genética, 3, 4, 19
- Anticoagulante lipico, 611
- Anticoncepción, 631
- Anticuerpo(s)  
al esperma, 664  
anticitoplasma neutrófilo (ANCA), 475, 684  
antisuprarrenales, 609  
bloqueadores, 43  
contra la célula del islote (ICA), 524  
contra la insulina, 539  
deficiencia de, 45  
dirigido contra,  
el receptor de TSH bloqueador (TSH-R[block]Ab), 572  
el receptor de TSH estimulante (TSH-R[stim]Ab), 571, 572  
la peroxidasa tiroidea (TPO Ab), 572  
la tiroglobulina (Tg Ab), 572  
estructura y función de, 38
- Antigenicidad, 35
- Antígeno(s), 35  
carcinoembrionario (ACE), 98, 451, 502, 719  
del penfigoide buloso, 201  
leucocitario humano (HLA), 205, 524  
mecanismos humorales de la eliminación del, 38  
penfigoide ampolloso, 706  
procesamiento y presentación del, 35
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 369, 463, 647, 681
- Antimórfico, definición de, 4
- $\alpha_1$  antitripsina, inhibidores de la, 237
- Antitrombina III, 703  
deficiencia de, 137
- Antro pilórico, 350
- Aparato reproductor femenino  
anatomía del, 625  
estructura y función normales del, 625  
fisiopatología de trastornos específicos del, 641  
generalidades sobre los trastornos del, 638  
trastornos del, 625
- Aparato reproductor masculino  
estructura y función normales del, 653  
fisiopatología de trastornos específicos del, 659  
trastornos del, 653
- Aparato yuxtglomerular, 458
- Aplasia  
de células germinales, 661  
de eritrocitos puros, 121  
tímica congénita, 47
- Apolipoproteína E (apoE4), 179  
en el transporte de lípidos, 397  
en la solubilización, 397
- Apoptosis, 81, 132, 156, 272, 273, 362, 406, 673, 679, 695, 698, 701
- Apraxia, 168
- Aptitud, 17
- Área 4 de Brodmann, 150
- ARG (aldosteronismo remediable con glucocorticoides), 316
- Aromatización periférica, 405
- Arritmias, 266
- Arteria  
coronaria, 257  
anormalidades congénitas de la, 287  
hepática, 389  
pulmonar, 219

Arteriola  
 aferente, 456  
 eferente, 456  
 Arteriopatía coronaria, 287  
 Arteriosclerótica subcortical, 178  
 Artritis  
 gotosa, 681  
 oligoarticular episódica, 681  
 psoriásica, 195  
 reumatoide, 364, 687  
 autoinmunidad, 688  
 factores ambientales e infecciosos, 688  
 factores genéticos de, 688  
 factores no genéticos de, 688  
 Asa  
 centinela, 435  
 de Henle, 458  
 Asbestosis, 241  
 Ascitis, 276, 419, 711  
 pancreática, 432, 437, 438  
 Asma, 232, 233, 364, 708  
 cardiaco, 246, 273  
 eventos inflamatorios celulares, 234  
 factores desencadenantes del, 233  
 Astenospermia, 665  
 Asterixis, 422  
 Astrocitos, 146  
 Astrocitosis reactiva, 147  
 Ataxia, 153  
 Ateroma, mecanismos de producción del, 288  
 Aterosclerosis, 182, 287, 308, 535, 710  
 factores de riesgo de la, 311  
 Atetosis, 156  
 Atopia, 233  
 Atresia, 630  
 Atrofia  
 muscular espinal (AME), 169  
 testicular, 660  
 Audición, 165  
 Audiometría, 165  
 Autoanticuerpo(s), 524  
 contra la insulina (IAA), 524  
 Autoantígenos en el lupus eritematoso sistémico, 685  
 Autorregulación, 303  
 Autosensibilización, 207  
 Autosomas acrocéntricos, 23  
 Autosómico, definición de, 4  
 Axón(es), 143, 163  
 mielinizados, 147  
 Ayuno  
 estado de, 520  
 hiperglucemia en, 527  
 Azoemia prerrenal, 320, 465, 467  
 Azoospermia, 660, 667, 728

## B

Bacterias, depuración de, 404  
 Bacteriemia primaria, 80  
 Balance electrolítico, regulación de líquidos y, 341  
 Bandas, 117  
 Basófilos, 32, 116  
 valores normales de, 116  
 Bastones, 161, 162  
 Bazo, 33  
 BCRA1, 99  
 BCRA2, 99  
 Bilirrubina conjugada, 715  
 Bilis, secreción de, 355  
 Biopsia  
 del nódulo, 724  
 testicular, 661, 668  
 Biotransformación, fases de la, 396  
 Blastos, 108  
 $\alpha$  bloqueadores, 673  
 Bloques haplotipo, 28  
 Boca seca, 687  
 Bocio, 571, 572, 582, 724  
 asociado con hipertiroidismo, 583  
 asociado con hipotiroidismo, 583  
 multinodular, 583  
 Bociógenos, 582  
 Bomba de protones, 128  
 inhibidores de la (IBP), 351, 716  
 Bombas cebadoras, 257  
 Bombesina, 346  
 Borde fenestrado, 487  
 Botulismo, 149  
 Bradicardia, 266, 289  
 Bradicinina, 305  
 Brillo alérgico, 41  
 Broncoconstricción, 224  
 Bronquiolos, 218  
 Bronquitis crónica, 224, 236, 237, 239  
 examen cardiaco para, 239  
 imágenes para, 239  
 Bulas, 192, 238

## C

Ca<sup>2+</sup>, regulación renal del catabolismo del, 459  
 Cadena del lado O, 80  
 Caderinas, 91  
 Calambres, 357  
 Calcio  
 cálculos de, 477  
 fisiopatología de trastornos selectos del metabolismo del, 492  
 ingestión recomendada de, 505  
 regulación normal del metabolismo del, 481

trastornos del metabolismo del, 481  
 Calcitonina, 481, 491, 567  
 acciones de la, 491  
 Cálculos, 443  
 biliares, 372  
 de ácido úrico, 477  
 de calcio, 477  
 de estruvita, 477  
 de la pélvis renal, 718  
 idiomáticos, 477  
 renales, 476  
 Caliceínas, 305  
 Calidad de vida, deterioro de la salud relacionado con la, 44  
 Calorigenia, 571  
 Calostro, 637  
 Cambio epigenético, 20  
 Campo visual  
 defectos del, 557  
 frontal, 161  
 Canales  
 de sodio epiteliales (CNaE), 597, 726  
 especializados, 341  
 iónicos de compuerta,  
 que corresponde a la unión a ligando, 144  
 que corresponde al voltaje, 144  
 Cáncer  
 colorrectal no poliposo hereditario, 97  
 de la tiroides, 584  
 mamario, 88, 640  
 mecanismos fisiopatológicos del, 364  
 pancreático, síndromes genéticos asociados con, 449  
 testicular, 103, 699  
*Candida*  
*albicans*, 59  
 infecciones por, 537  
 Candidiasis bucal, 53  
 Canulación endoscópica retrógrada del conducto pancreático, 451  
 Capacidad  
 de difusión pulmonar del monóxido del carbono, 236  
 de regeneración, 392  
 inspiratoria (CI), 221  
 pulmonar, 221  
 total (CPT), 221, 236  
 residual funcional (CRF), 221, 236  
 total de fijación de hierro (CTFH), 126  
 vital (CV), 221  
 vital forzada (CVF), 221

- Capilares, 297
- Cápsula  
de Bowman, 456  
prostática, 669
- Captación mediada por receptor, 391
- Cara de luna, 604
- Carbamazepina, mecanismos de acción de la, 177
- Carbenoxolona, 619
- Carbohidratos, 357  
control hormonal del metabolismo de, 519  
metabolismo de, 392, 400
- $\gamma$  carboxilasa, 119
- Carboxipeptidasa, 357, 429
- Carcinoma  
cervicouterino invasor, 55  
corticosuprarrenal, 600, 616  
de células escamosas, 55  
de colon, 97  
ductal, 100  
  *in situ* (CDIS), 100  
ectodérmico, 95  
endodérmico, 95  
folicular, 584  
hepatocelular, 423  
hiperplásico, 95  
*in situ*, 96  
invasivo, 96  
lobular, 100  
  *in situ* (CLIS), 100  
mamario, 99  
medular, 584  
  de la tiroides, 481, 501, 719  
metastásico, 96  
pancreático, 427, 448  
papilar, 584  
paratiroideo, 492  
preinvasivo, 95, 96  
suprarrenal, 601
- Cardias, 349
- Cardiopatía valvular, 276
- Cariotipo 47,XXY, 660
- Carotenemia, 581
- Cascada  
de complemento, 33  
de la coagulación, 118, 119
- Catabolismo, 516
- Catecol-O-metiltransferasa (COMT), 334
- Catecolaminas, 517  
efectos de las, 328  
formación, secreción y metabolismo, 325  
liberación de, 530  
manifestaciones fisiopatológicas y clínicas del exceso de, 331  
mecanismo de acción de, 326  
regulación de la secreción de, 326  
secreción excesiva de, 317
- Catepsina B, 432, 442
- Cefalea, 69, 557
- Ceftriaxona, 432
- Células  
A, 513  
asesinas,  
  activadas por linfocinas (LAK), 49  
  naturales (NK), 32  
B, 513  
blanco, 126, 598  
C, 490, 567  
CD4, 698  
cebadas, 382  
cerradas, 352  
claras, 481  
cromafines, 325  
D, 352, 513  
de Hürthle, 579  
de Kupffer, 389  
de la granulosa, 625  
de Langerhans, 189, 206, 707  
de Leydig, 653, 654, 655  
de los islotes, 513  
  regulación de la liberación de hormonas por, 515  
  síndromes asociados con tumores de, 539  
de memoria, 38  
de mesangio, 475  
de Schwann, 147  
de Sertoli, 653, 654  
efectoras CD8, 37  
endocrinas abiertas, 352  
endoteliales, 389  
epiteliales de superficie, 355  
espumosas, 309  
F, 513  
germinales,  
  aplasia de, 661  
  primordiales, 4  
intersticiales, 653  
  de Cajal, 347  
macrocíticas, 121  
madre, capacidad pluripotencial de, 117  
marcapaso, 265, 347  
microcíticas, 121  
mielomonocíticas, 679  
nulas, 32  
oxífilas, 481  
parafoliculares, 490, 567  
parietales, 349  
  secreción ácida por, 351  
pilosas, 165  
plasmáticas, 33  
polarizadas con separación de funciones, 391  
presentadoras de antígeno (APC), 35  
  principales, 349, 353, 481  
  reticuloendoteliales, 389  
  T CD4, 81  
  troncal, 113  
  yuxtglomerulares, 327
- Celulitis, 133
- Centro de la mirada  
lateral, 161  
vertical, 161
- CERCP (canulación endoscópica retrógrada del conducto pancreático), 451
- Cerebelo, 153
- Cetoacidosis, 720  
diabética, 522, 528, 721
- Cetogénesis, 516, 520, 528
- Cetosis, 527
- CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística), 359, 443
- Chasquido, 43
- Choque  
anafiláctico, 321  
cardiogénico, 319, 321, 712  
congestivo, 321  
de la punta, 274, 283  
distributivo, 82, 319, 321, 698, 712  
estado de, 289, 319, 435  
hemorrágico, 320  
hipovolémico, 319, 712  
  variantes del, 320  
irreversible, 320  
medular, 151  
neurógeno, 321  
obstrutivo, 319, 321, 712  
por quemadura, 320  
quirúrgico, 320  
refractario, 320  
séptico, 80, 321  
traumático, 320  
vasógeno o de baja resistencia, 319
- Ciclo cardíaco, diagrama de los eventos en el, 262
- Ciclo menstrual, 629  
control del, 549  
fase de ovulación, 630  
fase folicular, 630  
fase lútea, 630  
trastornos en el, 641
- Ciclosporina, 37
- Cilindros de Auer, 108
- Cimógeno(s), 353, 428  
gránulos de, 428
- Cinasa Janus 3, 694
- Cinc, deficiencia de, 364
- Cininas, 305
- Cininógenos, 305
- Ciproheptadina, 593

- Circulación  
 capilar, 302  
 dominante derecha, 257  
 dominante izquierda, 257  
 enterohepática, 395, 570
- Circunvolución cerebral lateral, 158
- Cirrosis, 387, 388, 416  
 complicaciones pulmonares de la, 423  
 hepática, 596  
 macronodular, 419  
 manifestaciones diversas, 423  
 micronodular, 418
- Cistina, cálculos de, 477
- Citocinas, 36, 37, 113, 679  
 quimioatrayentes, 51  
 reguladoras de la hematopoyesis, 115  
 trastornos debidos a defectos en la respuesta de, 50
- Citocromo P450, 609
- Citomegalovirus (CMV), 53, 608
- Citotoxicidad  
 celular, 679  
 mediada por anticuerpos, 32, 679  
 mediada por linfocitos, 679
- Citotoxinas, 65, 78
- Claudicación intermitente, 311
- Climaterio, 637
- Clonidina, 712
- Clonus, 151
- Cloromas, 108
- CO<sub>2</sub>  
 de la sangre, contenido de, 228  
 retención de, 581
- Coagulabilidad, incremento de la, 248
- Coagulación, 183  
 cascada de la, 118  
 factores de la, 118  
 intravascular diseminada (CID), 124, 423, 436  
 pruebas de laboratorio del proceso de, 120  
 trastornos de la, 136
- Coagulopatía, 423, 436  
 por consumo, 124
- Coágulos blancos, 134
- Coartación aórtica, 315
- Cobalamina, 127, 354, 700  
 deficiencia de, 447
- Cobre-cinc superóxido dismutasa citosólica (SOD1), 171
- Cocaína, 183
- Coeficiente intelectual (CI), 15
- Cognición, 167  
 estado de, 166
- Coito  
 cronometría inapropiada del, 664  
 mala técnica del, 664
- Colágeno, 674
- Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), 440, 445
- Colchicina, 681
- Colecalciferol, 489, 490
- Colecistitis, 373
- Colecistocina (CCK), 346, 355, 429
- Coledocolitiasis, 716
- Colelitiasis, 372, 540
- Cólera, 359
- Colestasis, 387, 388, 392
- Colesterol  
 bueno, 311  
 dietético y otros lípidos, relación entre, 310  
 malo, 311
- Cólico renal, 718
- Colipasa, 357
- Colitis ulcerosa, 376, 380  
 enfermedad de Crohn y, 379
- Coloides, 567
- Colon, 362  
 digestión y absorción del, 362  
 fisiopatología de trastornos del, 373  
 motilidad del, 362  
 secreción del, 362
- Colonización, 60, 65
- Columnas  
 de la dominancia ocular, 163  
 dorsales, 157
- Coma, 166  
 hiperosmolar, 529  
 mixedematoso, 582  
 vigil, 167
- Comedones abiertos, 708
- Comensales o flora normal, 59
- Compensación de dosis, 4, 8
- Complejo  
 de Carney, 556, 601  
 inmunitario,  
 formación del, 678  
 vasculitis por, 682  
 mioeléctrico migratorio, 354, 360  
 por *Mycobacterium avium* (MAC), 53, 59  
 principal de histocompatibilidad, 33, 37, 194, 524
- Complemento, deficiencia del, 46
- Concentración del oxígeno inspirado (FIO<sub>2</sub>), 230
- Conciencia, estado de, 166
- Conducción  
 errática, 159  
 saltatoria, 147
- Conducto(s)  
 de Müller, 626  
 de Santorini, 427  
 de Wirsung, 427  
 de Wolff, 626
- deferentes, 653  
 ausencia congénita bilateral de los, 664  
 pancreáticos, obstrucción de los, 443
- Confusión, 273  
 estados de, 166
- Congestión nasal, 43
- Conos, 161
- Contracciones  
 fásicas, 360  
 isovolumétricas, periodo de, 263  
 peristálticas, 348  
 segmentadas rítmicas, 360  
 segmentarias, 348  
 tónicas, 347
- Contracturas de Dupuytren, 423
- Control diabético estricto o intensivo, 531
- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas, 703
- Cor pulmonale*, 275
- Corazón  
 anatomía del, 258  
 efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327  
 estructura y función normales del, 257  
 fisiología del, 260  
 histología del, 260
- Corda, 664
- Corea, 156
- Coriocarcinoma, 640
- Corpus* o cuerpo, 349
- Corrientes T o transitorias, 176
- Corteza, 33  
 calcarina, 161  
 suprarrenal,  
 estructura y función normales de la, 589  
 normal, fisiología de la, 590  
 trastornos de la, 589
- Corticosteroides, 681
- Corticosterona, 589
- Cortisol, 517, 521, 589  
 deficiencia de, 613, 725  
 libre urinario en 24 h, 602, 725
- Cosintropina, 614, 725
- Creatina cinasa (CK), 580, 717
- Crecimiento  
 celular, 87  
 prostático,  
 regulación hormonal del, 669  
 relacionado con la edad, 669
- Cretinismo esporádico, 582
- Cretinos atireóuticos, 580
- CRH ectópica, 601
- Criptas de Lieberkühn, 355
- Criptorquidia, 662, 663, 728



- Crisis  
blástica, 108  
colinérgica, 174  
suprarrenal aguda, 613
- Cromogranina A, 334
- Cromosoma  
Filadelfia, 108  
por traslocación robertsoniana, 692  
X, 7  
Y, deleciones de pequeñas porciones del, 662
- Cuadrantanopsia  
inferior, 164  
superior, 164
- Cuarto ruido cardiaco (S<sub>4</sub>), 274, 278, 289
- Cuerdas tendinosas, 285
- Cuerpo(s)  
carotídeos, 230  
celular, 143  
cetónicos, 519, 522  
interconversión de, 528  
coloides, 197  
de Lewy, 172  
de Zuckerkandl, 330  
estriado, 155  
lúteo, 631
- Curva  
de disociación oxígeno-hemoglobina, 229  
presión-volumen sistólica isovolumétrica, 263
- 
- D**
- Danazol, 646
- Debilidad, 700  
focal, 69  
muscular, 720, 723
- Defectos  
fagocitarios, 46  
genéticos, 694  
tubulares renales, 464
- Defensa(s), 341  
constitutivas del cuerpo, 61  
del cuerpo, inducción de, 63  
del hospedero contra la infección, 57  
inmunológica, 341  
no inmunológica, 341
- Defensinas, 341
- Deficiencia de producto terminal, 4, 14, 16
- Deficiencia renal, 123
- Degeneración combinada subaguda, 129
- Deglución  
fase esofágica de la, 348  
fase faríngea de la, 348
- Deglutir, incapacidad para, 365
- Dehidroepiandrosterona, 589
- Delirio, 166
- Delusiones, 166
- Demencia, 167, 177  
características clínicas de la, 177  
multiinfarto, 178  
por SIDA, complejo de, 54
- Dendritas, 143
- Densitometría con rayos X de energía dual (DEXA), 506
- Depuración linfática, disminución de la, 244
- Derivación portosistémica, 387  
intraugular transhepática (DPIT), 420
- Dermatitis, 191  
alérgica por contacto, 205  
de interfase, 193, 195, 198  
espongiótica, 193, 205  
nodular, 193, 208  
perivascular, 193  
psoriasiforme, 192, 193  
Rhus, 206  
vesiculobulosa, 193, 200
- Dermatoma, 157
- Dermis, 190
- Dermopatía tirotóxica, 577
- Derrame  
paraneumónico, 73  
pericárdico, 290, 291, 581, 711  
pleural, 274
- Desarrollo sexual, fase indiferente del, 626
- Descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), 524
- Deseo sexual, 664
- Desequilibrio  
de conexión, 28  
de ligamiento, 4
- Desgranulación, 117
- Deshidratación, 337, 477, 560
- Deshidroepiandrostenediona (DHEA), 620  
sulfato de (DHEAS), 620
- Deshidroepiandrosterona, 620
- Deshidrogenasa láctica (LDH), 129
- Desmayo común, 266
- Desmielinización, 129
- Desmosomas, 189
- Desnutrición, 443
- Desoxicorticosterona (DOC), 316
- Desoxirribonucleasa, 429
- Desperdicio ventilatorio, 227
- Despertar, estado de, 166
- Destoxificación farmacológica, posterior de la, 402
- Destrucción alveolar, 238
- Desviación genética, 17
- Detrusor  
falla del, 673  
menor contractilidad del, 673  
sobrereactividad (inestabilidad) del, 673
- Dexametasona, 607, 725
- Diabetes  
de inicio en la madurez de los jóvenes (MODY), 526  
insípida, 559, 560  
central, 560, 561, 722  
nefrógena, 560, 561, 722, 726  
mellitus, 364, 513, 521, 540  
complicaciones agudas de, 527  
complicaciones crónicas de la, 530  
complicaciones macrovasculares, 535  
complicaciones microvasculares, 531  
control glucémico en la prevención de complicaciones, 531  
gestacional, 523, 639  
síntomas neuroglucopénicos, 530  
tipo 1, 521  
tipo 2, 521  
tipo 1, 523  
tipo 2, 525
- 1,2-diacilglicerol, 146
- Diafragma, 230
- Diarrea, 373, 374, 447, 697  
aguda, 378  
crónica,  
de origen desconocido, 378  
y recurrente, 378  
del viajero, 378, 697, 714  
en pacientes con SIDA, 378  
en varones homosexuales sin SIDA, 378  
hemorrágica, 79  
infecciosa, 76  
inflamatoria, 78  
osmótica, 374, 714  
por malabsorción, 374, 714  
sanguinolenta, 380  
secretora (acuosa), 78, 374
- Dictioteno, 25  
definición de, 4
- Dietilestilbestrol, 671
- Diferencia alveolar-arterial de PO<sub>2</sub> (A-a ΔPO<sub>2</sub>), 240
- Diferenciación sexual  
embrionaria, 626  
trastornos de la, 641
- 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), 127
- Difusión, 341  
facilitada, 341
- Digestión, 338  
alterada, 374

- procesos físicos de la, 339  
 procesos químicos de la, 339  
 trastornos de la, 363
- Dihidrotestosterona (DHT), 653, 655, 668
- Dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), 223
- Discriminación de dos puntos, 159
- Disentería, 78
- Disestesias, 158
- Disfagia, 337
- Disfunción  
 diastólica, 270  
 eréctil, 537, 559, 664  
 hepática,  
 manifestaciones de la, 400  
 tipos de, 399  
 motora gástrica sintomática, 371  
 sistólica, 270  
 vascular, 82
- Disgenesia gonádica, 641
- Dislipidemias, 364  
 dinámica de, 404
- Dismenorrea, 641, 642, 646, 647, 727
- Dismetría, 153
- Disnea, 69, 233, 242, 269, 275, 281, 283, 700  
 paroxística nocturna, 269, 273  
 y rigidez torácica, 235
- Disparidad  
 $\dot{V}/Q$ , 226  
 ventilación/perfusión, 229
- Displasia, 96  
 anal, 55  
 cervicouterina, 55
- Dispraxia, 471
- Disproteinemias, 364
- Distribución  
 en calcetín, 537  
 en guante, 537
- Distrofia muscular de Duchenne, 8
- Diuresis, 726  
 osmótica, 561, 721
- Diverticulitis, 381
- Diverticulosis, 380, 714
- Diyodotirosina (DIT), 569
- DLCO (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono), 236
- DNA, análisis del, 621
- Dolor  
 abdominal, 69, 276  
 dorsal, 69  
 en flanco, 69  
 en pancreatitis aguda, 435  
 fisiología del, 158  
 menstrual, 641  
 neuropático, 158  
 pélvico, 625
- precordial, 711  
 torácico, 273, 289, 291, 711  
 pleurítico, 69
- Dominante  
 definición de, 4  
 negativo, 4
- Dopamina, 155, 325, 328
- Dosis génica, 4, 23, 26
- Drepanocitosis, 121
- Duodenitis, 369
- Duodeno, 355

## E

- Edema  
 cerebral, 696  
 citotóxico, 72  
 intersticial, 72  
 vasógeno, 72  
 de los pies, 69  
 pedio, 276  
 periférico, 421, 717  
 pulmonar, 243, 285  
 cardiogénico, 246, 709  
 etapas en la acumulación del líquido en el, 245  
 intersticial, 244  
 no cardiogénico, 246  
 por aumento de la permeabilidad, 246  
 por aumento en la presión transmural, 246
- Efecto  
 de Bernheim invertido, 275  
 de Tyndall, 705  
 fundador, 17  
 definición de, 4
- EICG (enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave), 46
- Eje  
 hipotálamo-hipófisis-testículo, 655, 656  
 neuroendocrino, 543  
 fisiología del, 551  
 reproductivo femenino, 631
- Ejercicio, 232
- Elastasa, 429
- Electrocardiograma (ECG), 259  
 para embolia pulmonar, 251
- Electrolitos, 358  
 plasmáticos, regulación mediante, 597
- Elementos formes de la sangre, 113
- Eliminación, 88
- Eliptocitosis hereditaria, 121
- Emaciación acelerada, 634
- Embarazo, 364, 632  
 anomalías congénitas del, 639
- ectópico, 639, 648
- enfermedad trofoblástica del, 640
- factores predisponentes de trombosis en el, 639
- hemostasia del combustible en el, 634
- molar, 640
- participación de los esteroides en el, 634
- producción de hormonas durante el, 634
- trastornos del, 639
- Embolia, 287
- Embolia pulmonar, 247, 710  
 cambios hemodinámicos, 248  
 electrocardiografía para, 251  
 imágenes para, 251
- Emisión, pérdida de la, 664
- Empiema, 73
- Encefalinas, 346
- Encefalomiopatía  
 con fibras rojas rasgadas, 20  
 mitocondrial con fibras rojas rasgadas (EMFRR), 21
- Encefalopatía(s), 178, 399  
 hepática, 400, 422  
 hipertensiva, 315
- Encino venenoso, 206
- Enderteritis, 67
- Endocarditis  
 infecciosa, 67  
 trombótica no bacteriana (marántica), 67
- Endocitosis, 341
- Endometrio, 626  
 productos endocrinos y paracrinós del, 628  
 raspado del, 642
- Endometriosis, 642, 646
- Endosomas, 569
- Endotelinas, 272, 304
- Endotelio, sustancias secretadas por el, 303
- Endotoxinas, 65, 80  
 depuración de, 404
- Enfermedad(es)  
 acidopéptica, 367, 713  
 cardíaca, 257  
 coronaria, 710  
 cutáneas, 189  
 fisiopatología de algunas, 192  
 generalidades sobre, 191  
 de Addison, 589, 598, 601, 608, 725  
 de Alzheimer, 177, 178  
 de Binswanger, 178  
 de cambios mínimos, 473  
 de Conn, 616  
 de Crohn, 127, 376, 377, 714  
 colitis ulcerosa y, 379

- de Cushing, 556, 558, 598, 599, 602
- de Graves, 574, 723
- de Huntington, 9, 156
- de Kugelberg-Welander, 169
- de la neurona motora, 169
- de Parkinson, 171
- de Plummer, 584
- de vías biliares, 716
- de von Recklinghausen, 329
- de von Willebrand, 123
- de Werdnig-Hoffman, 169
- de Whipple, 376
- diarreica, *Escherichia coli* en, 78
- difusa del parénquima pulmonar, 240
- diverticular, 373, 380, 714
- fibroquística, 640
- gastrointestinal, 337
- genéticas, 3
- aspectos únicos de la fisiopatología de, 3
  - fisiopatología de, seleccionadas, 10
  - penetrancia y expresividad de, 6
  - prevalencia de, 9
- granulomatosa crónica, 48, 63
- hepática, 387
- aguda, 387
  - aspectos generales de la, 399
  - conceptos de organización, 389
  - depuración hormonal en la, 405
  - fisiopatología de la estratificación funcional, 399
  - funciones protectoras y depuradoras, 397
  - selecta, fisiopatología de, 406
- hipofisaria(s),
- de Cushing, 599
  - selectas, fisiopatología de, 553
- hipotalámicas selectas, fisiopatología de, 553
- infecciosas, 57
- establecimiento de, 64
- inflamatorias, 463
- cutáneas, tipos de, 192
  - del intestino, 373, 376
- litiásica renal, 717
- macrovascular, 531
- mamaria benigna, 640
- microvascular, 531
- mitocondriales, 20
- paratiroidea, 364
- pericárdica, 290
- periodóntica, 537
- por cálculos idiopática, 477
- por inmunodeficiencia combinada grave, 46, 47, 693
- pulmonar, 217
- fisiopatología de, 232
  - obstructiva, 232
  - obstructiva crónica, 232, 236
  - restrictiva, 240
- renal, 455
- causas intrarrenales de la, 461
  - causas posrenales de la, 461
  - causas prerrenales de la, 461
  - generalidades de la, 461
  - modificaciones de la estructura y función en la, 461
  - selecta, fisiopatología de, 463
- reumáticas,
- patogenia de la inflamación, 678
  - seleccionadas, fisiopatología de, 680
- reumáticas inflamatorias, 677
- agudas, 677
  - crónicas, 677
  - generalidades sobre, 677
- sistémica, manifestaciones gastrointestinales de, 363
- suprarrenal, 364
- tiroidea, 364, 567
- específica, fisiopatología de, 572
  - generalidades sobre la, 572
  - subclínica, 585
- vascular, 297
- Enfisema, 237, 238, 239
- centroacinar, 238
  - crónica, 236
  - examen cardiaco en, 239
  - imágenes para, 239
  - panacinar, 238
  - pulmonar, 223
- Enteritis por radiación, 376
- Enterocitos, 355
- Enterocolitis infecciosa, 54
- Enteroglucagón, 346
- Enteropatía por pérdida de proteínas, 378
- Enterotoxinas, 78
- Enuresis, 560
- Enzima
- convertidora de angiotensina (ECA), 459, 596
  - digestiva, 339
- Eosinófilos, 32, 116, 208
- valores normales de, 116
- Epidermis, 189
- Epidermopoyesis, 195
- Epidídimo, 653
- Epididimovasostomía, 664
- Epigenético, definición de, 4
- Epilepsia, 174
- del lóbulo temporal, 557
  - mioclónica con fibras rojas rasgadas (EMFRR), 3, 8
- Epispadias, 664
- Epistaxis, 135
- Epitelio, 32
- alveolar, incremento de la permeabilidad en el, 244
  - anatomía del, 217
- Epitopo compartido, 688
- EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 236
- Epoetina alfa, 460, 471
- Equilibrio, 165
- estado del, 469
- Equimosis, 412
- Erección, pérdida de la, 664
- Ergocalciferol, 490
- Eritema
- migratorio necrosante, 540, 721
  - multiforme, 198, 705
  - mayor, 200
  - menor, 199, 200
  - nodoso, 207, 707
- Eritrocititis, 121
- Eritrocitos, 113, 115
- valores normales de la cifra de, 116
- Eritropoyesis, 113
- regulación renal de la, 460
- Eritropoyetina, 113, 460
- Errores innatos del metabolismo, 9, 608
- Escalofríos, 69
- Esclerosis, 364
- glomerular, 468
  - lateral amiotrófica (ELA), 169
- Escherichia coli*
- enteroagregada (ECEA), 78
  - enterohemorrágica (ECEH), 78
  - enteroinvasora (ECEI), 78
  - enteropatógena (ECEP), 78
  - enterotóxica (ECET), 78, 714
- Esfereocitosis hereditaria, 121
- Esfínter, 340
- de Oddi, 373
  - esofágico, 712
  - inferior, 348
  - superior, 348
  - pilórico, 349
  - preapilar, 297
- Esfuerzo independiente del flujo, 224
- Esofagitis por reflujo, 365, 366, 712
- Esófago, 348
- de Barrett, 366, 713
  - fisiopatología de trastornos del, 365
- Espacio muerto
- alveolar, 227
  - anatómico, 227
- Espacios porta, 389
- Espasmos, 287, 348

- Espasticidad, 151  
 Espermatogénesis, 653, 662  
 Espermatozoide(s), 653  
   ausencia de, 728  
   escasa movilidad del, 665  
 Espiración forzada contra una glotis  
   cerrada, 280  
 Espirometría normal, 221  
 Esplenomegalia, 423, 715  
 Esprue  
   celiaco, 376  
   colagenoso, 376  
   tropical, 376  
 Estado  
   apático, 167  
   hipercoagulable, 364  
   lacunar, 178  
   prandial, 520  
 Estasis venosa, incremento de la,  
   248  
 Esteatorrea, 445, 447, 540  
 Estenosis, 276, 337  
   aórtica, 277, 279, 710  
   de la arteria renal, 315  
   mitral, 283  
     síntomas neurológicos, 283  
 Estereognosia, 159  
 Esteroides ováricos, fisiología de,  
   632  
 Estertores, 274  
   espiratorios gruesos, 239  
   inspiratorios, 242  
   gruesos, 239  
 Estómago, 349  
 Estornudo, 43  
 Estreñimiento, 723  
 Estrés  
   condiciones de, 521  
   emocional, 594  
   oxidativo, 443, 533  
   psíquico, 638  
   respuesta al, 594  
 Estrias, 605  
   adiposas, 309  
   de Wickham, 196, 197, 705  
 Estrógeno, 372, 549, 632  
   diferenciación y maduración se-  
   xuales de tejidos dependien-  
   tes de, 626  
   tejidos dependientes de, 629  
 Estroma ovárico, 573  
 Estromolisina 3, 100  
 Estruvita, cálculos de, 477  
 Estudios de casos, respuestas a los,  
   691  
 Etosuximida, mecanismos de acción  
   de la, 177  
 Euploidia, 23  
 Eutiroidismo, 583  
 Evacuaciones en agua de arroz, 78
- Evento  
   isquémico transitorio, 180  
   vascular cerebral, 180, 704  
     isquémico, 180  
     trombótico, 311  
 Examen rectal digital, 674  
 Exantema, 69  
 Excitotoxicidad, 184  
 Excreción alimenticia, 341  
 Exocitosis, 341  
 Expresión variable, 7  
 Expresividad, definición de, 4  
 Exudados  
   blandos, 534  
   duros, 533  
 Eyaculación  
   prematura, 665  
   retrograda, 664
- F**
- Facies adenoidea, 43  
 Factor(es)  
   V de Leiden, 702  
   VIII, deficiencia del, 124  
   IX, deficiencia del, 124  
   4 de plaquetas (PF4), 134  
   activador de plaquetas (PAF), 32,  
     118  
   de la coagulación, 118  
     trastornos del, 124  
   de necrosis tumoral (TNF), 72,  
     197  
      $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 272, 433  
      $\beta$  (TNF- $\beta$ ), 36  
   de von Willebrand (vWF), 120  
   del crecimiento, 92, 672  
      $\beta$  transformador (TGF- $\beta$ ), 672  
     angiogénico, 94  
     básico de fibroblastos (bFGF),  
       672  
   de fibroblastos (FGF), 672  
   del queratinocito (KGF), 672  
   derivado de los fibroblastos  
   (FGF), 481  
   derivados de plaquetas, 92  
   en neoplasia, 92  
   endotelial vascular (VEGF), 94  
   epidérmico humano (HER), 99  
   nervioso (NGF), 537  
   transformador (TGF), 672  
   estimulante de colonias,  
     de granulocitos macrófagos  
     (GM-CSF), 32  
     de macrófagos (M-CSF), 310,  
       487  
   inhibidor,  
     adquirido de, 124  
     de la migración, 210  
   de la vía tisular (TFPI), 119, 139  
   intrínseco, 127, 346, 349, 354  
   reumatoides, 195  
   tensoactivo, 217, 223  
   transformador del,  
     crecimiento  $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), 92  
     crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), 92  
 Fagocitos mononucleares, 32  
 Fagocitosis, 63  
 Fagosoma, 63  
 Falla orgánica múltiple, 82  
 Fármacos  
   metabolismo y excreción de, 395  
   trombocitopenia inmunitaria aso-  
   ciada con, 133  
   y toxinas ambientales, 663  
 Fasciculaciones, 150, 169  
 Fascículo(s)  
   corticobulbar, 148, 151  
   corticospinal, 148, 151  
   espinotalámicos laterales, 157  
   óptico, 161  
   piramidal, 151  
 Fase  
   de inducción, 205  
   de provocación, 206  
 Fatiga, 69, 273, 285, 700  
 Fecundación *in vitro* (FIV), 664  
 Felbamato, mecanismos de acción  
   del, 177  
 Fenestraciones, 298, 392  
 Fenilalanina, 693  
   metabolismo normal y anormal  
   de la, 16  
 Fenilcetonuria, 3, 8, 14, 693  
   materna, 14  
 Fenitoína, mecanismos de acción de  
   la, 177  
 Fenobarbital, mecanismos de acción  
   del, 177  
 Fenómeno  
   de escape, 617  
   de Jodbasedow, 573  
   de la navaja sevillana, 151  
   de pelea o huida, 543  
   de Tyndall, 197  
   Somogyi, 530  
 Fenotipo, 6  
   semidominante, 8  
 Fentolitos (fL), 121  
 Feocromocitoma, 317, 325, 328,  
   329, 712  
   complicaciones del, 333  
   fulminante, 334  
   hallazgos clínicos en el, 332  
 Ferritina, 125, 397  
 Fertilización *in vitro* (FIV), 648  
 Fibras C, 219  
 Fibrilaciones, 150, 169  
 Fibrina, 119, 203

- Fibrocitos, 190
- Fibrosis
- pulmonar, 223
  - pulmonar idiopática, 240, 709
    - examen cardiaco para, 242
    - imágenes para, 242
  - quistica, 8, 364, 427, 665
    - regulador de conductancia transmembrana de la (CFTR), 443
- Fiebre, 69
  - en pancreatitis aguda, 435
  - por glucosa, 613
- Filtración glomerular, 458
- Filtro sanguíneo, 134
- Fisiología celular, 264
- Fisiopatología, variación genética humana sobre la, 28
- Fístulas pancreáticas, 438
- Flemón pancreático, 437
- Flora microbiana normal, 59
- Fludrocortisona, 726
  - acetato de, 619
- Fluido pancreático agudo, colección de, 437
- Flujo
- laminar o de chorro, 224
  - sanguíneo,
    - hepático y sus bases celulares, 392
    - pulmonar, 226
    - turbulento, 224
    - urinario, obstrucción del, 674
- Foliculitis, 193, 211
- Foliculos, 625
- Fórmula de Poiseuille-Hagen, 300
- Fosfato
  - concentración sérica de, 719
  - de dinucleótido de nicotinamida y adenina, 49, 116
- Fosfolipasa
  - A<sub>2</sub>, 429, 433
  - C, 146
- Fosfolípidos (PL), 119
- Fosforilación, 146
- Fosforilasa de la nucleósido purina, deficiencia de (PNP), 48
- Fractura de Colles, 505
- Frecuencia cardíaca, 263
- Frío, 274
- Frote pericárdico, 291, 717
- Frotis
  - de sangre periférica, 134, 700
  - en gota gruesa, 115
- Fuerzas
  - de fricción, 303, 309
  - de Starling, 302
- Función
  - central-hipotálamo-hipófisis, trastornos de la, 638
  - enzimática defectuosa, trastornos por, 48
  - hepática de fijación y almacenamiento, 404
  - protectora y depuradora, pérdida de la, 404
  - pupilar, 164
  - renal,
    - modificada, manifestaciones de la, 462
    - regulación de la, 460
    - testicular, control de la, 655
    - vestibular, 165
- Furunculosis, 133
- 
- G**
- GABA (ácido γ-aminobutírico), 144
- Galactorrea, 556, 665, 722
- Gameto(s), 6
  - definición de, 4
  - impresión de, 20
- Gammagrama
  - con yodo radiactivo, 724
  - de ventilación/perfusión, 251
- Ganglios
  - basales, 155
  - linfáticos, 33
- Gangrena, 311
- Gases sanguíneos arteriales, 239, 240, 243
- Gasto cardíaco, 82
- Gastrectomía, 127
- Gastrina, 346, 350, 351, 352
- Gastritis, 369
  - atrófica,
    - autoinmunitaria, 128
    - crónica, 129, 369
  - erosiva aguda, 369, 370
- Gastroenteritis eosinofílica, 376
- Gastronoma, 539
- Gastroparesia, 367, 370, 537
- Gen(es), 6
  - APC, 97
  - celulares en la neoplasia, 92
  - de la inestabilidad cromosómica (CIM), 98
  - de reparación incompatibles, 98
  - FMRI, 692
  - K-ras, 97
  - modificadores, 7
  - PRADI, 718
  - PS-1/S182, 179
  - regulador autoinmunitario (AIRE), 499
  - regulador de membrana de fibrosis quística, 660
  - STM2, 179
- supresores de tumor, 88, 89
  - en la fisiología normal y neoplasia, 90
  - NFI, 104
- Genoma humano, impacto del proyecto del, 28
- Giardiasis, 376
- Gigantismo, 556, 558
- Ginecomastia, 423
- GIP, 346
- Glándulas
  - apocrinas en manos o axilas, 327
  - bulbouretrales de Cowper, 653
  - paratiroides, 481, 718
  - sudoríparas, 190
  - suprarrenales, trastornos de, 316
  - uretrales, 653
- Globulina
  - fijadora,
    - de corticosteroides (CBG), 591
    - de tiroxina (TBG), 570
    - transportadora de hormonas sexuales (SHBG), 654, 670
- Glomérulo, 455
- Glomerulonefritis, 472, 683
  - aguda, 316, 472, 473
  - crónica, 316, 472, 475
  - esclerosante, 475
  - membranosa, 475
  - rápidamente progresiva, 472, 474
- Glomerulosclerosis, 534
- Glositis, 127, 131
- Glucagón, 513, 517, 518, 521
  - liberación de, 515
  - mecanismos de acción del, 518
  - regulación de la secreción, 518
  - síntesis y metabolismo del, 518
- Glucagonoma, 539, 540, 721
- Glucocinasa, 514
- Glucocorticoides, 589, 590
  - deficiencia familiar de, 611
  - efectos de, 595
  - exceso de, 317
  - exógenos, 548
  - libre y ligado, 592
  - mecanismos de acción de, 594
  - metabolismo de, 592
  - regulación de la secreción de, 592
  - síntesis, enlace proteínico y metabolismo de, 590
- Glucogenólisis, 516, 519
- Glucólisis, 516
- Gluconeogénesis, 516, 519
  - renal en la homeostasia de la glucosa, 521
- Glucosa, 721
  - gluconeogénesis renal en la homeostasia de la, 521
  - proteínas transportadoras de, 514
  - prueba de tolerancia a la, 521
  - sensor de la, 514

Glucosuria, 527  
 Glucurónidos, 570  
 Glutamato, señalización del, 170  
 Glutación, síntesis en el hepatocito, 398  
 GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos), 32  
 GnRH, 630  
 Gonadotropina, 546, 549  
   coriónica humana (hCG), 632  
 Gonadotropos, 630  
 Gota, 477, 680  
 Gradiente electroquímico, 341  
 Grafestesia, 159  
 Granulocitos, 113, 121  
   -neutrófilos, 116  
 Granulomas desnudos, 209  
 Granulomatosis de Wegener, 475  
 Gránulos  
    $\alpha$ , 117  
   cromafines, 325  
   densos, 117  
 Granzima, 679  
 Grasa  
   contenido corporal de, 638  
   subcutánea, 555  
 Grupos de diferenciación (CD), 32, 104

## H

H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa, 350  
 Hambre, sensación de, 555  
 Haplotipo, definición de, 4  
 Haptocorrina, 354  
 HbA glucosilada, 532  
 HbA<sub>1c</sub>, 532  
 HCl (ácido clorhídrico), 350  
 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 354  
 Heces  
   achocolatadas, 370  
   color de las, 412  
   continencia de las, 362  
   grasas, 427  
*Helicobacter pylori*, 352, 367, 368  
 Hem, 116, 126  
 Hematemesis, 370  
 Hematócrito, 618  
   valores normales del, 116  
 Hematomas epidural y subdural, 182  
 Hematopoyesis, 113  
   citocinas reguladoras de la, 115  
   megaloblástica, 130  
 Hematoquecia, 127, 699  
 Hematuria con o sin proteinuria, 474

Hemianopsia  
   bitemporal, 164, 556, 722  
   homónima, 164  
 Hemicigoidad, 7  
 Hemicigoto, definición de, 4  
 Hemizona, análisis de, 667  
 Hemofilia  
   A, 124  
   B, 124  
 Hemoglobina, 113  
   valores normales de la, 116  
 Hemoglobinopatías, 121  
 Hemólisis intramedular, 129  
 Hemoptisis, 269, 283  
 Hemorragia, 182  
   intraparenquimatosa, 183  
   subaracnoidea, 183  
   suprarrenal bilateral, 610  
   vitrea, 534  
 Hemosiderina, 125  
 Heparina, 702  
   trombocitopenia producida por, 133  
 Hepatitis  
   A, virus de la (VHA), 406  
   aguda, 388, 406, 714  
   alcohólica, 410  
   B,  
     crónica, 715  
     virus de la (VHB), 406  
   C, virus de la (VHC), 406  
   crónica, 387, 388, 413  
     alcohólica, 415  
     idiopática, 415  
     posviral, 414  
   D, 715  
     virus de la (VHD), 406  
   E, virus de la (VHE), 406  
   manifestaciones extrahepáticas de la, 410  
   no A, no B, 406  
   síndromes clínicos asociados con, 407  
   tóxica, 407  
   viral, 406, 409, 411  
     características de varios tipos de, 408  
     fase de convalecencia, 413  
     fase icterica de la, 411  
     pródromo, 411  
 Hepatocito(s), 387, 391  
   de la zona 1, 390  
   de la zona 2, 390  
   de la zona 3, 390  
   disfunción del, 399  
   efectos de la función del, 392  
   funciones endocíticas de, 398  
   síntesis del glutatión en el, 398  
   superficie apical de, 391  
   superficie basolateral de, 391  
   uniones estrechas de, 391

Hepatomegalia, 711  
 HER2, 91  
 Herencia  
   dominante,  
     ligada al cromosoma X, 7  
     y mutaciones con pérdida de función, 8  
   materna, 22  
   patrones de, 7  
   recesiva,  
     ligada al cromosoma X, 7  
     y mutaciones con pérdida de función, 7  
 Hernia hiatal, 365  
 Herniación  
   central, 167  
   de *uncus*, 167  
   inminente, 73  
 Herpesvirus humano 8 (HHV8), 105  
 Heterocigoto, 6, 136  
   definición de, 4  
 Heterocromatina, definición de, 4  
 Heterogeneidad  
   alélica, 4, 13  
   de *locus*, 5, 13  
   fenotípica, 5, 13  
 Heteroplasma, 5, 21  
   y expresividad variable, 22  
 Hexosamina, vía de la, 526  
 $\beta$  hidroxibutirato, 528  
 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 616  
 11 $\beta$ -hidroxilasa, deficiencia de, 616  
 17 $\alpha$ -hidroxilasa, deficiencia de, 316, 616  
 5-hidroxitriptamina, 345  
 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D), 490  
 Hiedra venenosa, 206  
 Hierro, deficiencia de, 699  
 Hígado  
   anatomía, histología y biología celular, 389  
   efectos fisiológicos de catecolaminas en el, 327  
   enfermedades locales o extrínsecas en el, 388  
   estructura y función del, 389  
 Himen imperforado, 647  
 Hiperaldosteronismo, 589, 615  
   diagnóstico del, 618  
   familiar tipo I (HF-I), 617  
   familiar tipo II (HF-II), 617  
   idiopático, 616  
   primario, 615, 616, 618, 726  
   secundario, 596, 615, 617, 619  
 Hiperamilasemia, 436  
 Hiperbilirrubinemia, 437  
   directa, 411

- Hipercalcemia, 431, 491, 718  
de las neoplasias, 481, 497  
hipocalciúrica familiar (benigna), 481, 495
- Hiper calciuria, 605  
idiomática, 477
- Hipercapnia, 235, 239  
crónica, 231
- Hipercoagulabilidad, estados hereditarios de, 136
- Hipercorticosuprarrenalismo, 598
- Hipercortisolismo, 589, 598, 724
- Hiperdefecación, 576
- Hiperesplenismo, 122, 423, 715
- Hiperfenilalaninemia, 14  
benigna, 15
- Hiperfiltración, 534  
glomerular, 460
- Hiper glucemia, 437, 521, 527  
en ayuno, 527  
posprandial, 527
- Hiperinsulinemia, 525
- Hiperlipasemia, 436
- Hiperlipidemia, 437
- Hipermórfico, definición de, 5
- Hipernatremia, causas principales de, 561
- Hiperoxaluria  
hereditaria, 477  
intestinal, 477
- Hiperparatiroidismo  
neonatal primario grave, 496  
primario, 364, 477, 481, 492, 718  
secundario, 492, 720
- Hiperpigmentación  
de la piel, 605  
generalizada, 612
- Hiperplasia, 98, 392, 555  
atípica, 96  
difusa de células corticotrópicas hipofisarias, 598  
macronodular,  
bilateral, 603  
suprarrenal, 601  
micronodular,  
bilateral, 603  
suprarrenal, 600  
paratiroidea, 492  
prostática benigna (HPB), 668, 669, 728  
suprarrenal, 618, 726  
bilateral, 616  
congénita, 316, 620, 641  
no clásica (HSNC), 621  
unilateral, 616
- Hiperpotasemia, 437
- Hiperprolactinemia, 557
- Hiperproliferación de la célula endotelial, 195
- Hiperprotrombinemia, 137, 703
- Hiperqueratosis, 197
- Hiperreactividad  
bronquial, 236  
de vías respiratorias, 43
- Hipersecreción  
de la proteína acinar, 442  
de moco, 43  
hipotalámica de CRH, 598
- Hipersensibilidad  
respuestas inmunitarias de, 39  
tardía, 206  
tipo I, 39  
tipo II, 40  
tipo III, 40  
tipo IV, 40  
vasculitis por, 682
- Hipertensión, 313, 464, 536, 618, 711  
de bata blanca, 301  
esencial, 313  
inducida por embarazo (HIE), 649  
maligna, 315  
por píldoras, 316  
portal, 399, 419, 715  
primaria, 313  
renal, 315  
renovascular, 311  
secundaria, 313
- Hipertermia reactiva, 310
- Hipertiroidismo, 364, 572, 573  
bocio asociado con, 583  
hallazgos clínicos en el, 575  
secundario, 573  
subclínico, 586  
terciario, 574
- Hipertirotoxinemia eutiroides familiar, 724
- Hipertiroxinemia  
disalbuminémica eutiroides, 585  
eutiroides familiar, 585
- Hipertrigliceridemia, 529, 536
- Hipertrofia, 555  
concéntrica, 278  
excéntrica, 281  
ventricular izquierda (HVI), 606
- Hiperuricosuria, 477
- Hiperventilación, 228
- Hipoadrenocorticismo, 725
- Hipoalbuminemia, 421
- Hipoaldosteronismo, 589, 619  
hiporreninémico, 469, 598, 619, 726
- Hipocalcemia, 437, 447
- Hipocratismo digital, 242
- Hipoespermatogénesis, 661
- Hipófisis  
anatomía, histología y biología celular de la, 544  
estructura y función normal de la, 544  
fisiología de la, 547  
trastornos de la, 543
- Hipofosfatasa, 507
- Hipogammaglobulinemia, 376
- Hipoglucemia, 530, 721  
en ayuno, 721  
mediada por insulina, 539  
no mediada por insulina, 539  
nocturna, 530
- Hipogonadismo  
hipergonadotrópico, 661  
hipogonadotrópico, 661, 665
- Hipomórfico, definición de, 5
- Hiponatremia secundaria a SIADH, 723
- Hipoparatiroidismo, 481, 497, 498
- Hipopituitarismo, 558, 619
- Hipoplasia  
suprarrenal congénita, 619  
tímica, 46
- Hipopotasemia, 437
- Hiposensibilización, 43
- Hipospadias, 664
- Hipotálamo  
anatomía, histología y biología celular del, 544  
estructura y función normal del, 544  
fisiología del, 547  
organización funcional del, 545  
trastornos del, 543
- Hipotensión, 613, 725  
ortostática, 321, 537
- Hipotermia, 580
- Hipotiroidismo, 364, 572, 578, 625  
bocio asociado con, 583  
central, 579  
congénito, 578  
del adulto, hallazgos clínicos en el, 580  
hipotalámico, 579  
subclínico, 585
- Hipotonia, 153
- Hipovolemia, reacciones compensadoras activadas por, 319
- Hipoxemia, 235, 243, 250  
sin hipercapnia, 229
- Hipoxia crónica, 232
- Histamina, 345, 346, 351  
H<sub>2</sub>, antagonistas receptores de, 352
- Histiocitos, 209
- hMLH1*, 97
- hMSH2*, 97
- Homocigotos, 6  
definición de, 5
- Homocisteína, 312
- Hormona(s)  
adrenocorticotrópica, 109, 316, 546, 592

- antidiurética (ADH), 109, 458, 551  
 contrarreguladora, 519, 521  
 de glucoproteínas, 548  
 de la hipófisis  
 anterior, 547  
 posterior, 550  
 del crecimiento, 517, 521, 546, 547, 549  
 en la neoplasia, 92  
 estimulante,  
 de la tiroidea (TSH), 568, 570  
 del melanocito (MSH), 553, 605  
 foliculostimulante (FSH), 546, 547, 630, 655  
 hipofisarias, 547  
 liberadora,  
 de corticotropina (CRH), 592  
 de gonadotropina (GnRH), 549, 655  
 de tiotropina (TRH), 548, 570  
 luteinizante (LH), 546, 547, 630, 655  
 natriuréticas, 305, 318  
 neurocrinas, 346  
 paracrinas, 346  
 paratiroidea (PTH), 459, 481, 718  
 efectos de la, 484  
 mecanismos de acción de, 483  
 péptido relacionado con, 486  
 sexuales, 589  
 tiroidea,  
 efectos de, 571  
 formación y secreción de, 567  
 mecanismo de acción de, 571  
 regulación de la secreción de la, 570  
 resistencia generalizada a la, 571  
 síntesis y secreción de, 568  
 transporte y metabolismo de, 569  
 tumores pancreáticos secretores de, 540
- Hueso, 486  
 ablandamiento de, 508  
 cortical o compacto, 486  
 inestable, 10  
 mineralización del, 507  
 trabecular, 486, 488  
 wormiano, 11
- Huésped(es)  
 defensas del, contra la infección, 57  
 inmunocomprometidos, 59  
 muerte del, 66  
 portador, 59  
 zoonóticos, 57
- Humo del cigarrillo, 238  
 Huntingtina, 156
- I**
- Ictericia, 401, 437, 715  
 IFN- $\gamma$ , 37  
 IgA, 38  
 deficiencia selectiva de, 49  
 nefropatía por, 473  
 IgD, 38  
 IgE, 38  
 específica de alérgeno, mediciones *in vivo* o *in vitro* de, 44  
 síntesis de, en la reactividad alérgica, 40  
 IgG, 38  
 IgM, 38  
 íleo, 348  
 Íleon, 355  
 Imágenes por resonancia magnética (IRM), 599  
 Impronta, definición de, 5  
 Impulso apical, 283  
 desplazamiento y prolongación del, 274  
 hiperdinámico y desplazado, 287  
 Incidentaloma, 603, 607  
 Incontinencia, 378, 537  
 Incretina, 518  
 Índice  
 de masa corporal (IMC), 554  
 glucagón-insulina, 527  
 Inducción enzimática, 402  
 Inervación  
 parasimpática, 343  
 sensitiva, 230  
 simpática, 343  
 Infarto  
 del miocardio, 287, 311  
 lagunar, 182  
 Infección(es), 65  
 aguda, subaguda o crónica, 65  
 barreras físicas y químicas a la, 61  
 congénitas, 64  
 crónicas, 66  
 de vías genitales, 663  
 oportunistas, 59, 376  
 parasitarias, 66  
 pulmonar, 53  
 saprófitas, 66  
 Infertilidad, 625, 648, 659, 727  
 autoinmunitaria, 664  
 causas ovulatorias, 648  
 causas pélvicas y tubáricas, 648  
 femenina, causas de, 648  
 masculina, 659, 728  
 causas posttesticulares, 660  
 causas pretesticulares, 659  
 causas testiculares, 659  
 idiopática, 661  
 trastornos cromosómicos y genéticos de, 660  
 Inflamación, mecanismos de, 38  
 Inhibidor  
 de traslación regulado por hem (HRI), 126, 700  
 p16, 91  
 pancreático secretor de tripsina (IPST), 429  
 Inhibina, 630, 657  
 Inmunidad  
 constitutiva o innata, 58  
 de adaptación, 34  
 inducida o adaptativa, 58  
 innata, 34  
 mediada por células, 40, 45  
 pasiva, 64  
 Inmunodeficiencia  
 combinada grave ligada al cromosoma X, 47  
 hiper-IgE, 50  
 hiper-IgM, 50  
 primaria, enfermedades por, 45  
 variable común, 46, 49, 694  
 Inmunogenicidad, 35  
 Inmunógenos, 35  
 Inmunoglobulina(s), 38  
 intravenosa (IgIV), 49  
 Inositol-1,4,5-trifosfato, 146  
 Insuficiencia  
 cardíaca, 709  
 cambios celulares en, 272  
 cambios fisiopatológicos asociados con, 270  
 cambios neurohumorales de, 271  
 congestiva, 268, 278  
 corticosuprarrenal, 608  
 autoinmunitaria, 609  
 primaria, 608, 612  
 secundaria, 608, 611, 612, 614  
 hepática fulminante, 387, 388  
 mineralocorticoide primaria, 619  
 ovárica, 642  
 causas genéticas de la, 643  
 prematura, 643  
 pancreática, 427, 445  
 placentaria, 649  
 poliglandular autoinmunitaria, 498  
 renal aguda, 463, 464  
 causas intrarrenales, 463  
 causas posrenales, 465  
 causas prerrenales, 463  
 inducida por isquemia, 466  
 renal crónica, 464, 467  
 secundaria, 619  
 suprarrenal, 364, 589  
 crónica, 725  
 primaria, 614, 725



relacionada con SIDA, 610  
 secundaria, 613  
 ventricular derecha, 275  
 ventricular izquierda, 269  
 cambios hemodinámicos de, 270  
 causas de, 270

Insulina, 513, 517  
 anticuerpos contra la, 539  
 defectos en el receptor para, 526  
 deterioro temprano de la secreción de la, 525  
 interrelación con la resistencia a la, 318  
 inyección subrepticia de, 539  
 liberación de, 515  
 receptores de, 516  
 regulación de la secreción de, 514  
 resistencia a la, 521, 523, 525

Insulinoma, 538, 539, 721

Integrinas, 677

Interferón  $\gamma$ , 197

Interleucina-1 (IL-1), 37

Interleucina-2 (IL-2), 37

Interleucinas (IL), 272

Interrelación presión-volumen diastólica, 263

Intervalo PR, 259

Intestino delgado, 355  
 actividad eléctrica del músculo del, 359  
 actividad mecánica del músculo del, 360  
 digestión y absorción en el, 356  
 efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327  
 fisiopatología de trastornos del, 373  
 motilidad del, 359  
 secreción en el, 358

Íntima, 297

Inyección intracitoplásmica del espermatozoide (IICE), 664

Islotes  
 CpG, 5, 19  
 de Langerhans, 427, 513, 721  
 pancreáticos, estructura y función normales de, 513

Isotipos, 38

## J

Joroba  
 de búfalo, 604  
 de Hampton, 251  
 de la viuda, 505

Jugo pancreático  
 composición del, 428  
 enzimas del, 428  
 funciones digestivas del, 429  
 regulación de la secreción del, 429

## K

K<sup>+</sup>  
 depleción de, 618  
 equilibrio del, 469

*Kernicterus*, 401

Kilobase (kb), 6

## L

Lactancia, 635  
 inicio y conservación de la síntesis, 635

Lactógeno placentario (hPL), 632

Lactosa, intolerancia a la, 357

Lagunas de reabsorción, 567

Lámina  
 densa, 190  
 elástica interna, 297  
 propia, 338

Lamotrigina, mecanismos de acción de la, 177

Latencia tisular, 66

Latido carotídeo, 278

Leche, secreción de, 635

Legrado, 642

Lemnisco  
 del trigémino, 158  
 medial, 157

Lenguaje, 168

Leptina, 552, 604

Lesiones  
 cutáneas, 54  
 tipos de, 191  
 de Janeway, 695  
 focales dolorosas, 69  
 hepáticas, 409  
 inducidas por reperfusión, 320  
 inflamatorias de la piel, 191  
 prequiasmáticas, 164  
 retroquiasmáticas, 164

Letargo, 559

Leucemia  
 linfocítica crónica, 122  
 mielógena,  
 aguda (LMA), 107  
 crónica, 107  
 promielocítica aguda (LPA), 93

Leucocitos, 117  
 polimorfonucleares, 32  
 valores normales de la cifra de, 116

Leucocitosis, 122

Leucoencefalopatía multifocal progresiva, 54

Leucopenia, 116

Leucoplaquia pilosa, 53

Leucospermia, 667

Leucostasis, 108

Leucotrienos, 42

## Ley

de Courvoisier, 450, 716  
 de Frank-Starling, 264, 270  
 de Laplace, 300

Libido, pérdida de la, 664

Ligando  
*all-trans*, 93  
 CD40, 38, 50

Linfangiectasia, 376

Linfáticos, 299

Linfocitos, 32, 117, 121  
 B, activación de, 38  
 causas de cifras anormales de, 123  
 T,  
 citotóxicos, 35  
 cooperadores (CD4), 35  
 reconocimiento y activación de, 35  
 valores normales de, 116

Linfocitosis, 123

Linfoma(s), 105  
 foliculares, 699  
 no Hodgkin, 55  
 primario, 376

Linfopenia, 122, 123

Lipasa(s), 429  
 gástricas, 357  
 linguales, 357  
 pancreática, 357, 433

Lípidos, 357  
 A, 80  
 capa no agitada para la absorción de, 358  
 metabolismo de, 393, 400

Lipocitos, 389, 397  
 modelo de la activación de, 418

Lipohialinosis, 182

Lipopolisacáridos (LPS), 80

Lipoproteínas  
 de alta densidad (HDL), 311, 393  
 de baja densidad (LDL), 309, 310, 393  
 de densidad intermedia (IDL), 310  
 de muy baja densidad (VLDL), 310, 393  
 dinámica de, 404

Liquen plano, 195, 705  
 atrófico, 198  
 bucal, 198  
 erosivo, 198  
 hipertrófico, 198  
 pápulas de,  
 acomodadas en una configuración poco común, 198  
 agrupadas en sitios distintivos, 198  
 con apariencia clínica poco común, 198  
 vesiculobuloso, 198

- Líquido(s), 358  
 cefalorraquídeo, pleocitosis de leucocitos en el, 68  
 prostático, 654  
 testicular, 657
- Lisilbradicinina, 305
- Litostatinas, 442
- Lobulillos, 389
- Lóbulo  
 anterior, 153  
 floculonodular, 153  
 pancreático, 427  
 posterior, 153
- Locura del mixedema, 580
- Locus, 6  
*coeruleus*, 159
- Lupus  
 eritematoso sistémico (LES), 364, 684  
 autoantígenos en el, 685  
 pernio, 210
- ## M
- Macroadenomas, 556, 599
- Macrófagos, 679
- Macroovalocitos, 129
- Macrosomía, 639
- Mácula, 192  
 densa, 460
- Maduración  
 celular, 87  
 trastornos con defectos tempranos en la, 47  
 detención de la, 661
- Malabsorción, 337, 380, 401  
 de grasas, 716  
 signos y síntomas de, 377
- Malformaciones vasculares, 183
- Mama(s), 626  
 estructura y desarrollo de la, 635  
 trastornos de la, 640
- Manchas, 192  
 de algodón, 534
- Maniobra  
 de los ojos de muñeca, 164  
 de Valsalva, 280
- Manómetros, 301
- Marcadores CD, 32
- Marcapasos, 259
- Marea alcalina, 351
- Masa  
 ósea, pérdida de, 625  
 suprarrenal clínicamente no aparente, 607
- Matriz extracelular (MEC), 92, 93
- Mecanismos  
 autoinmunitarios, 444  
 de mutación, 7
- Media, 297
- Mediadores inflamatorios, 33, 38
- Medroxiprogesterona, acetato de, 646
- Médula, 33  
 ósea, 33  
 anatomía de, 113  
 suprarrenal, 589  
 estructura y función normales de la, 325  
 fisiopatología de trastornos específicos de la, 329  
 generalidades sobre trastornos de la, 328  
 trastornos de la, 325
- Megabase (Mb), 6
- Megacariocitos, 114, 117  
 fragmentos de, 134
- Melanina, 197
- Melanocitos, 189  
 hormona estimulante de, 553
- Melanófagos, 197
- Melena, 127, 699
- Memoria, 168  
 inmunitaria, 35
- Menarquía, 629
- Mendeliano, definición de, 5
- Menina, 493
- Meningismo, 68
- Meningitis, 68, 696
- Menopausia, 637  
 síntomas vasomotores de la, 637
- Menorragia, 641
- Menstruación  
 alteraciones de la, 625  
 lesiones estructurales en la, 646  
 neoplasia maligna y, 646  
 padecimientos sistémicos con modificación en la coagulación, 646  
 trastornos de la, 641  
 trastornos funcionales de la, 646
- Mesangio, 456
- Metabolitos  
 hidrosolubles, 412  
 vasodilatadores, 303
- Metaplasia, 96
- Metástasis suprarrenales, 610
- Metilación promotora, 88
- Metilcobalamina, 700
- MHC (complejo principal de histocompatibilidad), 33, 37  
 clase I, 37  
 clase II, 37  
 restricción del, 37
- Miastenia grave, 149, 173, 703
- Micción frecuente por la noche, 726
- Microadenomas, 556, 599
- Microalbuminuria, 534
- Microaneurismas, 533
- Microdeleciones, 662
- Microglia, 147
- Microlitiasis biliar, 431
- Microvellosidades, 355
- Mieloperoxidasa, 116  
 deficiencia de, 63
- Mielopoyesis, 113
- Mimetismo molecular, 524
- Mineral y hueso, 470
- Mineralocorticoides, 589, 596  
 consecuencias clínicas de la insuficiencia de, 619  
 consecuencias clínicas del exceso de, 617  
 exceso aparente de, 317  
 exceso de, 316  
 producción excesiva de, 615  
 producción o acción insuficiente de, 619  
 síntesis, enlace a proteínas y metabolismo, 596
- Miocardiopatía hipertrófica, 280
- Miocitos  
 cardiacos, 272  
 ventriculares, 260  
 y auriculares, 264
- Miofibrillas sarcómeras, 260
- Mioglobina, 126
- Miometrio, 626
- Miopatía tirotóxica, 576
- Mixedema, 572, 580, 581  
 pretibial, 577
- Mola  
 hidatidiforme, 640  
 parcial, 640
- Moléculas  
 accesorias, 37  
 de adhesión, 37, 42  
 RANK-L, 487
- Monocitos, 117, 121  
 factor quimiotáctico de, 210  
 -macrófagos, línea del, 113  
 valores normales de, 116
- Monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), 146
- Mononeuropatía, 159, 537  
 múltiple, 159, 537
- Monosomía, 104  
 definición de, 5
- Monoyodotirosina (MIT), 568
- Mosaicismo, 5, 643  
 de línea germinal, 6  
 gonadal, 14  
 somático, 6, 20
- Mosaico, 6
- Motilidad, 340  
 alterada, 374  
 del colon, 362  
 del intestino delgado, 359  
 gástrica, 354  
 patrones de, 354

- gastrointestinal, 338  
 patrones patológicos de la, 348  
 trastornos de la, 362
- Motilina, 346, 360
- Movimiento molecular al azar, 341
- Movimientos oculares, 164  
 sacádicos, 161  
 visión y control de, 161
- Mucina, 346, 353
- Mucormicosis, 537
- Mucosa gástrica, inflamación de la, 369
- Mucoviscidosis, 446
- Muerte celular programada, 33, 53, 132, 156, 273, 362, 406, 673, 679, 695, 701  
 marcadores de la, 661
- Murmullo, 300
- Músculo(s)  
 del intestino delgado, actividad mecánica del, 360  
 esquelético, 148  
 efectos fisiológicos de catecolaminas en el, 327  
 estriado, 345  
 extraoculares, 163  
 liso,  
 bronquial, 327  
 genitourinario, 327  
 intestinal, 327  
 vascular, hormonas circulantes que afectan el, 305  
 liso gastrointestinal, 345  
 aberturas de las uniones del, 345  
 electrofisiología del, 347  
 propiedades mecánicas del, 347  
 oblicuo,  
 inferior, 161  
 superior, 161  
 recto,  
 inferior, 161  
 lateral, 161  
 medial, 161  
 superior, 161
- Mutación, 6, 88  
 amórfica, 7  
 de cambio de secuencia, 88  
 del gen,  
 de la protrombina, 702  
 que codifica SGLT1, 357  
 tripsinógeno catiónico, 431  
 dominante negativa, 9  
 hipermórfica, 7  
 hipomórfica, 7  
 neomórfica, 7  
 sin sentido, 12, 691
- Mycobacterium tuberculosis*, 59
- N**
- Na<sup>+</sup>  
 estado del volumen del, 469  
 -H<sup>+</sup>, facilitación del intercambio, 318  
 -K<sup>+</sup>, intercambio de, 358  
 y Cl<sup>-</sup>, absorción paralela de, 358
- NADH, 172
- NADH/NAD<sup>+</sup>, 531
- NADPH (fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina), 49, 116, 531
- Náuseas  
 en pancreatitis aguda, 435  
 y vómito, 290
- Necrólisis epidérmica tóxica, 200
- Necrosis  
 en adoquín, 415  
 en puentes, 416  
 fibrinoide, 203  
 fibrosis, secuencia de, 443  
 fragmentaria, 415  
 hepática con puentes, 411  
 pancreática infectada, 437  
 tubular aguda (NTA), 463, 717
- Nefritis aguda, 464
- Nefrolitiasis, 447, 455, 464
- Nefrona, 455
- Nefropatía, 531, 534, 639  
 hipopotasémica, 617, 726  
 por IgA, 473
- Neisseria meningitidis*, 59
- Neomórfico, definición de, 5
- Neoplasia(s), 87  
 alteraciones en el metabolismo y oxigenación de la, 93  
 bases moleculares y bioquímicas de la, 87  
 cambios celulares en la, 94  
 cambios fenotípicos en la evolución de, 96  
 cambios genéticos en la, 88  
 clasificación de la, 94  
 de células,  
 germinales, 101, 102  
 mesenquimatosas, 102  
 neuroendocrinas, 102  
 efectos sistémicos de las, 109  
 efectos sistémicos indirectos de las, 110  
 endocrina múltiple (NEM), 492, 718  
 tipo IIa (NEM IIa), 329  
 epitelial, 95  
 fase preclínica de la, 87  
 hemáticas, 104  
 translocación cromosómicas de, 106  
 hipercalcemia de las, 497
- invasora, 95  
 mesenquimatosas, 101  
 metastásica, 95  
 neuroendocrina, 101  
 testiculares extragonadales, 103  
 tiroideas, 584
- Nervio(s)  
 motor ocular,  
 común (III), 161  
 externo (VI), 161  
 patético (IV), 161  
 parasimpáticos y simpáticos, inervación extrínseca por, 343  
 pélvico, 343  
 periféricos, efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327
- Neumonía, 73  
 adquirida en la comunidad, agentes causales comunes de, 74  
 por neumocistis, 694
- Neumopatías  
 intersticiales, 240  
 parenquimatosas difusas, 240
- Neuroanatomía funcional, 147
- Neuroborreliosis de Lyme, 69
- Neurofibromatosis, 8
- Neuronas, 143  
 aferentes primarias intrínsecas, 342  
 extrapiramidales, 148  
 motoras,  
 α, 147  
 γ, 148  
 inferiores, 148  
 superiores, 148, 150  
 piramidales, 148
- Neuropatía, 531, 536  
 autonómica, 531, 537  
 óptica hereditaria de Leber (NOHL), 3, 8, 20, 21  
 periférica, 54
- Neuropéptido Y (NPY), 519  
 antagonistas del, 555
- Neuropéptidos, 33, 342
- Neurotoxinas, 65, 78
- Neurotransmisión glutamatérgica, 170
- Neurotransmisores, 144  
 excitadores, 146  
 inhibidores, 146  
 GABA, 155
- Neurotropismo bacteriano, secuencia patógena del, 70
- Neutrofilia, 117, 123
- Neutrófilos, 32, 116, 208, 679  
 causas de cifra anormal de, 123  
 liberación de, 122  
 polimorfonucleares (PMN), 63  
 valores normales de, 116
- Neutropenia, 122, 123  
 cíclica, 122, 131, 701  
 periódica, 701

Niacina, deficiencia de, 364  
 Nicturia, 273, 527, 560  
 Nistagmo tónico, 166  
 Nitrógeno  
   pérdida de, 445  
   ureico sanguíneo (BUN), 462, 614  
 No adrenérgico, no colinérgico (NANC), 218  
 No disyunción, 23  
   definición de, 5  
 Nodos de Ranvier, 147  
 Nódulos, 192  
   autónomos, 583  
   de Kimmelstiel-Wilson, 534  
   tiroideos, 572, 584  
 Noradrenalina, 325, 328  
 Núcleo  
   del fascículo espinal del V par craneal, 158  
   del techo, 153  
   dentado, 153  
   emboliforme, 153  
   geniculado lateral, 161  
   globoso, 153  
   *gracilis* o *cuneatus*, 157  
   hipotalámico, funciones del, 545  
   mesencefálico del nervio trigémino, 158  
   parasimpático de Edinger-Westphal, 161  
   sensorial principal, 158  
 Nutrientes, cotransporte de, 358

## O

Obesidad, 553, 724  
   ginecoide, 555  
   visceral, 555  
 Obstrucción  
   de la salida vesical,  
     posibles mecanismos de la, 673  
     respuesta a la, 673  
   funcional, 365  
   gastrointestinal, 337  
   mecánica, 65  
   uretral, 316  
   vesical, síntomas de irritación en, 674  
 Octreótido, 432  
 Odinofagia, 337  
 Oligodendrocitos, 147  
 Oligospermia, 667  
 Oligozoospermia, 663  
 Oliguria, 69, 463  
 Oncogén(es), 88  
   representativos activados en tumores humanos, 89  
   RET, 502  
 Oncoproteína BCR-Abl, 91

Onda  
   delta, 268  
   electrocardiográfica (QRS), 259  
   lenta, 347  
   P, 259  
 Oocito, 625  
 Ooforitis linfocítica, 642  
 Opiáceos, 361  
 Opsoninas, 62  
 Opsonización, 38  
 Orgasmo, pérdida del, 665  
 Orina oscura, 69  
 Orofaringe, 348  
 Orozuz, 619, 726  
 Orquidometría, 665  
 Ortopnea, 69, 269, 273, 283  
 Osteoblasto, 487  
 Osteocalcina, 487  
 Osteocitos, 486  
 Osteoclasto, 486  
 Osteodistrofia hereditaria de Albright, 500  
 Osteogénesis imperfecta, 3, 8, 10, 691  
   subtipos clínicos y moleculares de, 10  
 Osteomalacia, 481, 507, 720  
 Osteoporosis, 481, 503, 605, 625, 637, 717  
   posmenopáusica, 719  
   senil, 504  
 Osteoprotegrina (OPG), 487  
 Otitis  
   externa maligna, 538  
   media serosa, 44  
 Ovario(s), 625, 626  
   productos endocrinos y paracrininos del, 627  
   trastornos del, 638  
 Oxidasa, 116  
 Óxido nítrico, 219, 304, 318  
   sintasa (NOS), 304  
 Oxígeno, consumo de, 571  
 Oxitocina, 551, 637

## P

*p*53, 97, 105  
 PaCO<sub>2</sub>, 228  
 Padecimientos  
   aneuploides, 23  
   hematológicos, 364  
   multifactoriales, 9  
   no tiroideos y de fármacos, efectos de, 585  
 Palidez, 274  
 Palpitaciones, 283, 285  
 Páncreas  
   dividido, 431  
   efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327

endocrino, trastornos del, 513  
 exocrino,  
   anatomía del, 427  
   estructura y función normales del, 427  
   fisiopatología de trastornos específicos del, 429  
   trastornos del, 427  
 Pancreatitis, 716  
   aguda, 429  
   complicaciones pleuropulmonares en, 436  
   dolor en, 435  
   fiebre en, 435  
   náuseas en, 435  
   recidivante, 430  
   vómito e íleo en, 435  
   crónica, 440, 716  
   recidivante, 444  
   hereditaria, 431  
   indolora, 445  
   recurrente aguda idiopática, 431  
 Panhipopituitarismo, 550, 558, 722  
 Paniculitis, 193, 207  
 Pannus, 688  
 PaO<sub>2</sub>, 228  
 Papilas dérmicas, 190  
 Papiledema, 314  
 Papilitis necrosante, 537  
 Pápulas, 192  
 Parafibromina, 492  
 Paraganglio, 325  
 Parálisis  
   del nervio craneal, 557  
   seudobulbar, 151  
 Paraqueratosis, 195, 705  
 Paratiroides, trastornos de la, 481  
 Paratonia, 168  
 Pared  
   bronquial, anatomía de la, 237  
   mucosa, 338  
   muscular externa, 338  
   serosa, 338  
   submucosa, 338  
 Parénquima, 389  
 Pares de bases (pb), 6  
 Parestesias, 131  
 Parkinsonismo, 171  
 Parotiditis, 728  
 Patógeno obligado, 59  
 PCO<sub>2</sub>, 228  
 PDGF (factores del crecimiento derivados de plaquetas), 100  
 Pecas, 601  
 Pélvis renal, cálculos de la, 718  
 Pene, defectos anatómicos del, 728  
 Penetración espermática, análisis de, 667  
 Penetrancia  
   definición de, 5, 100

- dependiente de la edad, 6  
disminuida, 6
- Pénfigo, 706
- Penfigoide  
ampollosa, 706  
bulosa, 200  
antígeno del, 201
- Pepsina como agente corrosivo, 367
- Pepsinógeno, 349, 353
- Péptido  
 $\beta$  amiloide, 179  
C, 514  
intestinal vasoactivo (VIP), 219, 235  
liberador de gastrina, 352  
natriurético,  
auricular (ANP), 305, 318, 577, 617  
encefálico (BNP), 305  
tipo  $\beta$ , 305  
tipo C (CNP), 305  
pancreático (PP), 519  
relacionado con,  
color del aguti (AGRP), 553  
hormona paratiroidea, 486  
secretado por células carcinoides, 103  
trifolio, 341
- Pérdida sensorial, anatomía de la, 159
- Perforina, 679
- Perfusión sin ventilación, 238
- Pericardio visceral, 257
- Pericarditis, 290, 711
- Perifoliculitis, 211
- Peristalsis, 361  
primaria, 348  
secundaria, 349
- Peritonitis bacteriana espontánea, 421
- Permeabilidad endotelial capilar pulmonar, incremento de la, 244
- Peso  
corporal, fisiología del control del, 552  
pérdida de, 447, 723
- Petequias, 135
- pH arterial, disminución del, 231
- Pica, 127
- Piel  
efectos fisiológicos de catecolaminas en la, 327  
húmeda, 274  
lesiones inflamatorias de la, 191  
normal, 189  
oscurecimiento difuso de la, 612
- Pielografía intravenosa (PIV), 674
- Pili, 71
- Piloroplastia, 363
- Pirosis, 365
- Placa, 192  
limitante, 389  
terminal, 149
- Placenta  
anatomía de la, 633  
desprendimiento de, 640  
previa, 640
- Plaquetas, 114, 117  
causas de anormalidades en, 123  
efectos fisiológicos de catecolaminas en las, 327  
tapón de, 117  
trastornos de las, 183  
valores normales de, 116
- Plasmina, 120
- Plasminógeno, 120
- Pleocitosis de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, 68
- Pleuritis, 73
- Plexo nervioso  
mientérico (de Auerbach), 338  
submucoso (de Meissner), 338
- PO<sub>2</sub>, 228
- Podagra, 681
- Podocitos, 456
- Poiquilocitosis, 121
- Poliarteritis nodosa, 683
- Poliartritis, 683  
erosiva crónica, 682
- Policitemia, 121, 239, 240
- Polidipsia, 527
- Polifagia, 527
- Poliglutamato, 129
- Polimorfismo  
de longitud,  
de secuencia simple (SSLP), 6  
del fragmento de restricción (RFLP), 5, 6  
de un solo nucleótido (SNP), 5, 6  
definición de, 6
- Polineuropatía, 159  
distal simétrica, 537
- Polipéptido  
intestinal vasoactivo (VIP), 346  
pancreático, 346, 519
- Poliposis adenomatosa familiar, 97
- Poliuria, 527, 722
- Poscarga, 263
- Posigótico, definición de, 5
- Potasio, yoduro de, 573
- Potenciación, 352  
postetánica, 176
- Potencial(es)  
de acción, 144  
de equilibrio, 143  
excitador postsináptico, 146  
inhibidor postsináptico, 146
- PPoma, 539
- Prealbúmina fijadora de tiroxina (TBPA), 570
- Precarga, 263, 264, 270
- Precursor proteinico  $\beta$  amiloide (APP), 179
- Preeclampsia-eclampsia, 625, 649, 727
- Premutación, 19  
definición de, 5
- Preproinsulina, 514
- Presenilina(s), 179
- Presenilina(s) 2, 179
- Presión  
arterial,  
medición de la, 301  
normal, 301  
regulación renal de la, 458  
incremento de, transmural capilar pulmonar, 244  
intraluminal, 354  
transmural, 300  
venosa yugular, aumento de la, 275
- Primer ruido cardiaco (S<sub>1</sub>), 260
- Principio de Bernoulli, 300
- Probenecid, 682
- Productos  
Amadori, 532  
finales de la glucosilación avanzada (PFGA), 531
- Progesterona, 632
- Proinsulina, 514
- Prolactina (PRL), 546, 547, 549, 637, 662  
sérica, concentración de, 642
- Prolactinoma, 557
- Proliferación epidérmica, 195
- Proopiomelanocortina (POMC), 546, 547
- Propiocepción, 131  
y sentido de la vibración, 159
- Proporción del VEF, 221
- Proptosis ocular, 577
- Prorrenina, 596
- Prostaglandinas, 304, 346, 372  
F<sub>2a</sub>, 646
- Próstata, 653  
estructura de la, 669
- Proteasa  
metalomatrix, 93  
serina, 93
- Proteasoma, 173
- Protección primaria, 58
- Proteína(s), 357  
acinar, hipersecreción de la, 442  
adherentes, 93  
anormales fijadoras de hormona, 585  
70 asociada a zeta, 47  
C, 136  
activada, 702  
activada, resistencia a la, 137  
deficiencia de, 137

- calculosas pancreáticas (PSP), 442  
 cinasa C (PKC), 533  
 citosqueléticas, 171  
 de fosfatasa-2 tirosina (IA2), 524  
 de retinoblastoma, 91  
 de unión de ácido graso, 358  
 del estroma, 93  
 enteropatía por pérdida de, 378  
 fijadoras,  
   de andrógeno, 657  
   de hormona, aumentos y disminuciones en, 584  
   producción de, 397  
 hnRNP, 692  
 metabolismo de, 393, 400  
 pancreáticas, secreción de, 716  
 plasmáticas,  
   disminuciones en la síntesis y secreción de, 404  
   síntesis y enlace a, 591  
   síntesis y secreción de, 395  
 proteolíticas, 93  
 reguladora aguda esteroideogénica (StAR), 611, 620  
 relacionada con hormona paratiroidea, 109  
 S, deficiencia de, 137  
 sintetizadas por el hígado, 396  
 $\tau$  (tau), 180  
 transmembrana, 341  
 transportadoras de glucosa, 514  
 Proteinuria, 534  
   aislada no nefrótica, 474  
 Protooncogenes, 88  
   supresores de tumores en la fisiología normal y neoplasia, 90  
 Protrombina, 119  
   mutación del gen de la, 702  
 Prueba(s)  
   anormales de la función tiroidea en personas clínicamente eutiroideas, 584  
   de carga, 551  
   de función hepática, 398  
   de función pulmonar, 236  
     para bronquitis crónica, 239  
     para enfisema, 239  
     para fibrosis pulmonar idiopática, 242  
   de función tiroidea anormales, 572  
   de penetración espermática del moco, 667  
   de Rinne, 165  
   de Schilling, 130, 700  
   de tolerancia a la glucosa, 521  
   de Weber, 165  
   del parche, 207  
   poscoito, 667  
 Prurito, 43, 401  
 Psoriasis, 192, 705  
   en gota, 196  
   en placa, 196  
   eritrodermica, 196  
   factores que inducen o exacerban la, 194  
   invertida, 196  
   pustular,  
     generalizada, 196  
     localizada, 196  
     vulgar, 194, 196, 704  
 PTH sérica, 718  
 PTHrP (proteína relacionada con hormona paratiroidea), 109, 718  
 Pubertad, 629  
 Pulmones  
   anatomía de los, 217  
   anatomía vascular y linfática, 219  
   defensas de los, 222  
   distensibilidad y recuperación elástica, 222  
   efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327  
   estructura y función inmunitarias, 220  
   estructura y función normales de los, 217  
   fisiología de los, 222  
   flujo y resistencia, 224  
   propiedades dinámicas, 224  
   propiedades estáticas de los, 222  
 Pulso  
   alternante, 269  
   carotídeo, 710  
   de Corrigan, 281  
   de Quincke, 281  
   disminuido, 277  
   en martillo neumático, 281  
   hiperdinámico, 281  
   paradójico, 235, 291  
   tardío, 277  
 Punto de equilibrio en la presión, 224  
 Púrpura  
   neonatal fulminante, 139  
   palpable, 202, 706  
 Pústula, 192
- Q**
- Quanta, 173  
 Queratina, filamentos de, 189  
 Queratinocitos, 189, 708  
   necróticos, 197  
 Quiasma óptico, 161  
 Quilomicrones, 310, 358  
   remanentes de, 310  
 Quimioatrayentes, 203  
 Quimiocinas, 42, 51, 434  
 Quimiorreceptores, 230  
   centrales, 230  
 Quimioterapia, 663  
 Quimiotripsina, 357, 429, 433, 447  
 Quimo, 354, 428
- R**
- Radiaciones ópticas, 161  
 Radicales libres, 171  
 Radiculopatía, 159  
 Radioterapia, 663  
 Raf, 91  
 Raquitismo, 507  
 Ras, 91  
 Reacción(es)  
   anafilácticas, 39  
   citotóxicas, 40  
   cromafín, 325  
   de acoplamiento, 569  
   de fase aguda, 61  
   de hipersensibilidad tardía, 40, 205  
   de la fase I, 396  
   de la fase II, 396  
   desmoplásica, 448  
   en cadena de la polimerasa (PCR), 138  
   inmunitarias mediadas por complejo, 40  
 Receptor(es)  
    $\alpha$  del ácido retinoico (RAR- $\alpha$ ), 93  
   adrenérgicos y de músculo liso prostáticos, 672  
   broncopulmonares, 219  
   carroñeros, 310  
   CD40, 38  
   de andrógeno (AR), 93  
   de estiramiento, 231  
   de estrógeno (ER), 93  
   de hormona nuclear, 92  
   de IL-2, 37  
   de tirosina cinasa (RTK), 92  
   de transferrina sérica (TfR), 126  
   de TSH (TSH-R), 570  
   del factor de crecimiento, 92  
     epidérmico (EGFR), 91  
   específicos de antígeno del linfocito T, 37  
   ionotrópicos, 170  
   metabotrópicos, 170  
   muscarínicos, 343  
   nicotínicos, 343  
   para LDL, 393  
   yuxtacapilares (J), 219  
 Recesivo, definición de, 5  
 Recuperación elástica pulmonar, 223

- Red de crestas, 190  
 Redistribución vascular pulmonar, 246  
 5 $\alpha$  reductasa, inhibidores de la, 671  
 Reflejo  
 de Hering-Breuer, 231  
 de la deglución, 348  
 de succión, 637  
 miotáctico de estiramiento, 148  
 peristáltico, 361  
 vasovagal, 348  
 Reflujo  
 biliar, 431  
 hepatoyugular, 276  
 Región  
 constante (C), 38  
 variable (V), 38  
 Regulación  
 hormonal de la homeostasis de energéticos, 517  
 negativa de retroacción, 352  
 Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística, 359, 443  
 Regurgitación, 276  
 aórtica, 280  
 mitral, 283  
 Relación ventilación/perfusión, cambios en la, 248  
 Relajación receptiva, 354, 362  
 Remodelamiento óseo, 487  
 Renina, 459, 596  
 Repetición de triplete, 5  
 Resección transuretral de la próstata (RTUP), 673  
 Resequedad ocular, 687  
 Reservorios, 57  
 Resistencia vascular sistémica, 81  
 Resistina, 526  
 Resorción tubular, 458  
 Respiración  
 control de la, 230  
 de Kussmaul, 528, 721  
 entrecortada, 273, 289  
 respuestas integradas de la, 231  
 Respuesta  
 alérgica de fase tardía, 42  
 celular, 35  
 de fase temprana, 42  
 de luchar o huir, 326  
 humoral, 35  
 inflamatoria, 61, 65  
 inmunitaria, 35  
 celular, 37  
 de hipersensibilidad, 39  
 humoral, 38  
 Retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), 650  
 Retención urinaria  
 aguda, 674  
 crónica, 674  
 Reticulocitos, 121  
 Retina, desprendimiento de, 534  
 Retinitis por citomegalovirus, 53, 54  
 Retinoblastoma (*Rb*), 105  
 Retinoides, 212  
 Retinopatía, 533, 639  
 de fondo, 533  
 etapa preproliferativa, 533  
 hipertensiva, 314  
 no proliferativa, 533  
 proliferativa, 531, 534  
 Retraso mental asociado a X frágil, 8, 17, 692  
 Retroalimentación  
 negativa, 594  
 tubuloglomerular, 460  
 Retropulsión, 178  
 Ribonucleasa, 429  
 Rinitis  
 alérgica, 41  
 medicamentosa, 43  
 Rinorrea de líquido cefalorraquídeo, 557  
 Riñón  
 anatomía, histología y biología celular del, 455  
 efectos fisiológicos de catecolaminas en el, 327  
 estructura y función normales del, 455  
 Ritmo eléctrico básico, 347  
 RNA, procesamiento del, 170  
 Rosario raquitico, 508  
 Ruidos  
 de Korotkoff, 300, 301  
 respiratorios, 239  
 Ruta  
 paracelular, 341  
 transcelular, 341
- S**
- Sal, sensibilidad a la, 315  
 Saludo alérgico, 43  
 Sangrado, 337  
 diverticular, 381  
 menstrual, falta de, 641  
 posmenopáusico, 642  
 vaginal,  
 anormal, 642, 646, 647  
 excesivo, 641  
 irregular, 641  
 Sarcoidosis, 208, 224, 364, 707  
 del borde nasal, 210  
 Sarcolema, 264  
 Sarcoma, 104  
 de Kaposi, 54  
 mesodérmico, 95  
 Schwanoma maligno, 104  
 Secreción, 339  
 ácida gástrica, 350  
 fase cefálica de la, 352  
 fase gástrica de la, 352  
 fase intestinal de la, 352  
 regulación integrada de la, 352  
 biliar, trastorno de la, 400  
 exocrina, 338  
 gástrica, 353  
 gastrointestinal, 338  
 Secretagogos, 358  
 lumbales, 359  
 neurotransmisores, 359  
 paracrinosa, 359  
 Secretina, 344, 346, 355, 429  
 Sed, 543  
 Segundo(s)  
 mensajeros intracelulares, 146  
 ruido cardíaco ( $S_2$ ), 261  
 Selectinas, 677  
 Semen, 654  
 análisis del, 665  
 Sensación discriminativa, 159  
 Sepsis, 337  
 Septicemia, 80  
 grave, 80  
 Serina proteasas, 119  
 Serotonina, 345  
 Sesgo de comprobación, 5, 19  
 Seudodemencia, 178  
 Seudohermafroditismo, 641  
 Seudohipoaldosteronismo, 619  
 tipo 1, 619  
 tipo 2, 619  
 Seudohiponatremia, 563  
 Seudohipoparatiroidismo, 497, 498, 499  
 Seudoquistes, 437, 438  
 Sexo  
 fenotípico, 626  
 gonádico, 626  
 SIADH (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética), 109, 562, 722  
 Sibilancias, 235, 239, 273, 708  
 SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), 51, 694  
 insuficiencia suprarrenal relacionada con, 610  
 Siderófagos, 203  
 Signo  
 de Brudzinski, 73  
 de Chvostek, 437, 500, 719  
 de constricción, 291  
 de Cullen, 436  
 de DeMusset, 281  
 de Grey-Turner, 436  
 de Kernig, 73  
 de Kussmaul, 290, 291, 711  
 de Müller, 281

- de Trousseau, 437, 500  
de Westermarck, 251  
del corte colónico, 435  
Sinapsis, 143  
Sincope, 278, 321, 710  
del seno carotídeo, 321  
postural, 321  
Síndrome  
antifosfolípido, 611  
carcinoide, 102  
de ACTH ectópica, 599, 602  
de aplastamiento, 320  
de Asherman, 642  
de Bartter, 617  
de Brown-Séquard, 160  
de célula de Sertoli única (SCSU), 661  
de Chédiak-Higashi, 63  
de cilio inmóvil, 663, 665  
de colon irritable, 363, 381  
de Conn, 316  
de CRH ectópica, 600, 602  
de Cushing, 589, 598, 601, 724  
iatrógeno, 598, 601, 725  
subclínico, 603  
de DiGeorge, 47, 498  
de Down, 3, 8, 23, 179, 692  
de gen contiguo, 27  
de herniación, bases anatómicas de, 167  
de hipertirotoxinemia eutiroidea familiar, 724  
de Horner, 162  
de inmunodeficiencia adquirida, 51  
de insuficiencia, poliglandular, 580  
respiratoria aguda, 82, 245, 436, 716  
respiratoria del lactante, 223  
de Job, 50  
de Kallman, 661, 665  
de Kartagener, 665  
de Klinefelter, 660, 661, 728  
de la triple A, 611  
de Langer-Gideon, 27  
de Lesch-Nyhan, 477  
de Liddle, 316  
de lisis tumoral, 680  
de Löfgren, 210  
de McCune-Albright, 556  
de Miller-Dieker, 27  
de Nelson, 558, 605  
de neoplasia endocrina múltiple, 719  
tipo I (NEM I), 556  
de Ortner, 283  
de ovario poliquístico (SOP), 638, 643  
de piernas inquietas, 471  
de Prader-Willi, 27  
de Refetoff, 571  
de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), 80, 433  
de retraso mental asociado a X frágil, 3  
de Schmidt, 499  
de secreción inapropiada de hormona antidiurética, 109, 562, 722  
de pseudo-Cushing, 607, 725  
de Sheehan, 559, 644  
de Sipple, 329  
de Sjögren, 686  
de Stein-Leventhal, 212  
de Stevens-Johnson, 200  
de Turner, 641, 643  
de vaciamiento rápido, 355, 363  
de Waterhouse-Friderichsen, 610  
de Wolff-Parkinson-White, 267  
de Young, 665  
de Zollinger-Ellison, 352, 363  
del lóbulo frontal, 168  
hepatorrenal, 418, 421  
hereditario de cáncer colorrectal no poliposo, 698  
hipotónico, 562  
infeccioso selecto, fisiopatología de, 67  
metabólico, 318, 536  
miasténico de Lambert-Eaton, 149  
mielodisplásico, 108, 121  
nefrótico, 464, 472, 475, 596, 717  
nefrotóxico idiopático, 475  
paraneoplásico, 109  
poliendocrino autoinmunitario, tipo 1 (SPA-1), 609  
tipo 2 (SPA-2), 609  
tipo 3 (SPA-3), 610  
premenstrual, 647, 727  
SAPHO, 212  
similar a diabetes insípida, 561  
subclínico de Cushing, 607  
suprarrenogenital, 589, 598  
WARG, 27  
X, 318, 536  
Sinusitis, 44  
Sinusoides, 389  
SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda), 245  
Siringomielia, 160  
SIRL (síndrome de insuficiencia respiratoria del lactante), 223  
Sistema  
barorreceptor, de alta presión, 303  
de baja presión, 303  
cardiovascular, regulación del, 303  
de adaptación, 34  
de complemento, 62  
innunitario, células del, 31  
especificidad del, 35  
estructura y función normales del, 31  
órganos del, 33  
trastornos del, 31  
innato, 34  
intrínseco, 338  
motor, 147  
nervioso, entérico, 338  
entérico, inervación intrínseca por el, 342  
estructura y función normales del, 143  
histología y biología celular, 143  
pulmonar, 218  
trastornos del, 143  
nervioso central, efectos fisiológicos de catecolaminas en el, 327  
manifestaciones del, 54  
porta hipofisario, 544  
renina-angiotensina, 596  
anormalidades en el, 316  
simpático vasodilatador, 308  
simpático vasomotor, control neural en la vía del, 306  
somatosensorial, 156  
trombolítico, 120  
Sodio  
concentración sérica del, 563  
excreción fraccional de, 717  
sérico, 725  
y agua, equilibrio de, 405  
Solubilización  
funciones de, 395  
pérdida de la función de, 400  
Somatomotropina coriónica humana (hCS), 632, 634  
Somatostatina, 345, 346, 352, 517, 519, 721  
liberación de, 515  
Somatostatina, 539, 540, 721  
Soplo(s), 281, 300  
aórtico, 277  
cardíacos, 277  
continuo de conducto arterioso permeable, 277  
corto de flujo sistólico, 277  
de Austin Flint, 280  
diastólico, 277  
holosistólico, 285  
pansistólico, 277  
presistólico, 277  
pulmonar, 277  
sistólico tardío, 277



- Sorbitol, 531
- Sordera  
central, 165  
de conducción, 165  
neurosensorial, 165
- Southern blot*, 106
- Staphylococcus epidermidis*, 59
- Succinilcoenzima A (CoA), 129
- Sudoración gustativa, 537
- Sueño, 167
- Sulfonilureas, 539
- Suministro vascular, 180
- Surco naso labial, 48
- Sustancia  
fundamental, 190  
hidrofílica, 395  
inhibidora de Müller (SIM), 626, 662  
lipofílica (hidrófoba), 395  
P, 434
- Sustrato  
del receptor de insulina (IRS), 516  
disminuciones en la generación energética y en la interconversión de, 400  
generación de energía e interconversión de, 392
- 
- T**
- Tacrolimus (FK506), 37
- Talasemias, 121
- Tamoxifeno, 671
- Tamsulosina, 672
- Taponamiento  
cardíaco, 321  
folicular, 708  
pericárdico, 291
- Taquicardia, 235, 266, 267, 290, 537, 723
- Taquipnea, 235, 242
- Tasa de mutaciones nuevas, 17
- Tejido  
adiposo, efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327  
huésped, diferenciación del, 679  
linfoide asociado,  
al intestino, 33  
con la mucosa (TLAM), 106, 107  
mucoso asociado con el intestino (TMAI), 341  
subcutáneo, 189
- Temas en genética clínica, 9
- Temblor de intención, 153
- Tensión superficial, 223
- Teratomas maduros, 103
- Tercer ruido cardíaco (S<sub>3</sub>), 274, 282, 287
- Testículos, 626, 653  
sin descender, 662, 663
- Testosterona, 549, 626, 653, 654
- Tetania, 500
- Tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>), 16
- TGF $\alpha$ , 100
- T<sub>H1</sub>, 36
- T<sub>H2</sub>, 36
- T<sub>H3</sub>, 36
- Tiagabina, mecanismos de acción de la, 177
- Tiempo  
de protrombina (TP), 120  
de sangrado, 135  
de tromboplastina parcial activada (TTPa), 120
- Timo, 33
- Tinnitus, 165
- Tiroestimulina, 547
- Tiroglobulina, 567, 572
- Tiroides  
anatomía de la, 567  
cáncer de la, 584  
carcinoma medular de la, 501, 719  
estructura y función normales de la, 567  
fisiología de la, 567  
histología de la, 567
- Tiroiditis  
autoinmunitaria, 364  
de Hashimoto, 573, 579, 723
- Tirosina cinasa de Bruton (BTK), 48
- Tirotoxicosis, 572, 575
- Tirotropina, 546, 548, 570
- Tiroxina (T<sub>4</sub>), 567, 569  
libre (FT<sub>4</sub>), 572, 723
- Tofos, 680  
formación de, 682
- Tomografía computarizada, 251
- Tormenta tiroidea, 578
- Tos, 69, 235, 242  
crónica, 709  
productiva, 239
- Toxicosis T<sub>3</sub>, 573
- Toxina del síndrome de choque tóxico (TSCT-1), 65
- Toxoplasmosis, 54
- Trabajo respiratorio, 225
- Tracto gastrointestinal  
control hormonal del, 344  
control neural del, 342  
control paracrino del, 344  
estructura del, 337  
funciones del, 338  
mecanismos de regulación del, 342  
productos secretores del, 346  
revisión general del, 362
- Transcortina, 591
- Transferrina, 126, 397  
receptor de, 397
- Translocación  
cromosómica, 88  
robertsoniana, 5, 23
- Transporte  
activo, 341  
primario, 341  
secundario, 341  
electrogénico, 341  
funciones de, 395  
pasivo, 341
- Transtirretina, 570
- Trastornos  
cardiovasculares, 257, 297  
específicos, fisiopatología de, 266  
con respuestas deficientes de proliferación y diferenciación, 49  
corticosuprarrenales selectos, fisiopatología de, 598  
de la retroalimentación hormonal, 643  
de la secreción, 363  
de los elementos formes, 120  
del movimiento, 155  
endocrinos, 662  
eritrocitarios, 121, 125  
gástricos, fisiopatología de, 367  
hemáticos, 113  
aspectos generales de, 120  
estructura y función normales, 113  
fisiopatología de algunos, 125  
hemorrágicos, 364  
hipofisarios, 644  
hipotalámicos, 645  
inmunitarios, fisiopatología de algunos, 41  
leucocitarios, 121, 131  
malignos, 131  
mendelianos, 3  
menstruales, 641  
metabólicos e infiltrativos, 364  
nefríticos, 461  
nefróticos, 461  
neurales, 318  
neurológicos, 364  
específicos, fisiopatología de, 169  
pancreáticos endocrinos específicos, fisiopatología de, 521  
placentarios, 639  
plaquetarios, 122, 133  
cualitativos, 123  
por inmunodeficiencia primaria, 46  
pulmonares, 364  
renales, 364  
reumatológicos, 364

testiculares, 662  
uterinos, 642  
vasculares específicos, fisiopatología, 308

Triada, 389  
clásica, 540  
de Virchow, 136, 702  
de Whipple, 721

Tripsina, 357, 429, 433, 447  
Tripsinógeno, 442  
Trisomía, 5, 104  
Trisomía 21, 23, 179  
Triyodotironina (T<sub>3</sub>), 567  
inversa (rT<sub>3</sub>), 570  
Trombina, 117, 119  
Trombocitopenia, 117, 122, 123, 702  
inducida por heparina, 134, 135  
inmunitaria asociada con fármacos, 133  
Trombocitosis, 123  
esencial, 124  
Tromboembolia, 709  
pulmonar, 247  
Tromboplastina, 119  
Trombopoyesis, 115  
Trombopoyetina, 114  
Trombosis, 136  
inducida por heparina, 134  
venosa,  
factores de riesgo de la, 248  
profunda, 248  
Tromboxanos, 304  
Trompas de Falopio, 625, 640  
trastornos de las, 638  
TSH, 546, 547  
sérica, 723  
TSH-R [block] Ab, 579  
Tuberculosis suprarrenal, 610  
Tubo colector, 458  
Túbulo  
contorneado,  
distal, 458  
proximal, 458  
renal, 455  
seminífero, 653, 656

Tumores  
carcinoides, 101  
cerebrales, 183  
corticoadrenales funcionales, 600  
de Wilms (WT1), 105  
malignos, 477  
pancreáticos secretores de hormonas, 540  
suprarrenales, 603

## U

Úlcera  
diabética del pie, 537  
duodenal, 363, 370

gástrica, 363, 369  
péptica, 363  
Ultrasonografía, 674  
transrectal, 668  
Unidades  
formadoras de colonias, 104  
motoras, 148  
respiratorias terminales, 218  
Unión neuromuscular, 149  
Urato monosódico, cristales de, 680  
Urea, ciclo de la, 394  
Uremia, 468  
patogenia de la, 469  
Útero, 626  
efectos fisiológicos de catecolaminas en el, 327  
trastornos del, 638

## V

Vaciamiento gástrico, 354, 713  
inhibición de la retroacción intestinal del, 354  
Vagina, 626  
trastornos de la, 638  
Vaginitis, 647  
atrófica, 625  
Vagotomía, 363  
Valproato, mecanismos de acción del, 177  
Varices  
esofágicas, 399  
y sangrado gastroesofágicos, 422  
Varicocele, 663  
Vasculitis, 193, 202  
cerebral, 72  
de pequeños vasos cutáneos, 683  
leucocitoclástica, 202, 683, 706  
por complejo inmunitario, 682  
manifestaciones clínicas de, 683  
por hipersensibilidad, 682  
Vasoconstricción pulmonar hipóxica, 226  
Vasodilatadores, 715  
Vasopresina, 458, 550, 562, 617, 722, 726  
Vasos  
arteriales, 297  
bronquiales, 219  
de capacitancia, 299  
de resistencia, 297  
pulmonares, 219  
sanguíneos,  
anatomía e histología de, 297  
efectos fisiológicos de catecolaminas en, 327  
estructura y función normales de, 297  
fisiología de, 299  
sistémicos, características de, 298  
Vectores, 57  
Vejiga neurógena, 537  
Velocidad  
crítica, 300  
de filtración glomerular (VFG), 460  
Vellosidades, 355  
Vena(s), 298  
centrales, 389  
porta, 389  
Venografía, 668  
Ventaja heterocigota, 17  
definición de, 5  
Ventilación y perfusión  
coordinación entre, 226  
distribución de la, 226  
Vénulas, 203, 298  
Vértigo, 165  
Vesícula(s), 192  
biliar, 355  
trastornos de la, 372  
seminales, 653, 667  
Vesiculación subepidérmica, 200  
Via(s)  
clásica y alterna, 62  
del complemento, 679  
hexosamina, 533  
neuronal, 33  
oculosimpáticas, 163  
poliol, 531  
respiratorias,  
anatomía de, 217  
de conducción, 218  
urinarias,  
infección de, 464  
obstrucción de, 464  
Vigabatrina, mecanismos de acción de la, 177  
VIH (virus de inmunodeficiencia humana), 51  
neoplasias asociadas con, 54  
VIPoma, 539  
Virus  
1 de leucemia-linfoma de células T humanas (HTLV-1), 105  
de Epstein-Barr (VEB), 105  
de inmunodeficiencia humana, 51, 694  
del papiloma humano (VPH), 55, 646  
Visión, 162  
Vitamina  
A, 212  
análogos de la, 708  
B<sub>12</sub>, 127, 354  
deficiencia de, 447, 700  
D, 481, 489  
acción de la, 490

